



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

(21) BR 112020004800-3 A2



(22) Data do Depósito: 13/09/2018

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

(54) Título: COMPOSTOS DE BISAMIDA ATIVANTES DO SARCÔMERO E SEUS USOS

(51) Int. Cl.: C07D 403/12; C07D 401/14; C07D 413/14; C07D 401/06; C07D 403/14; (...).

(30) Prioridade Unionista: 13/09/2017 US 62/557,846.

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

(72) Inventor(es): LUKE ASHCRAFT; ALESSANDRO BOEZIO; JOHN BUTLER; AROOP CHANDRA; CHIHYUAN CHUANG; SCOTT E. COLLIBEE; MIKKEL DEBENEDETTO; VINCENT DIMASSA; RUSSELL GRACEFFA; JUSTIN MALINOWSKI; DAVID MOEBIUS; BRADLEY P. MORGAN; JOSHUA PAYETTE; ANTONIO ROMERO; DAVID ST. JEAN JR.; JOHN YEOMAN; RICHARD VARGAS; ALAN CHENG; HANMO ZHANG; MICHAEL GARRETT JOHNSON; FELIX GONZALEZ LOPEZ DE TURISO.

(86) Pedido PCT: PCT US2018050793 de 13/09/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/055590 de 21/03/2019

(85) Data da Fase Nacional: 10/03/2020

(57) Resumo: A presente invenção proporciona um composto da fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção, um método para fabricação de compostos da invenção e seus usos terapêuticos. (I)

COMPOSTOS DE BISAMIDA ATIVANTES DO SARCÔMERO E SEUS USOS**Área da invenção**

[0001] A invenção se relaciona com derivados de bis amida substituídos, particularmente com entidades químicas que modulam seletivamente o sarcômero cardíaco. Mais particularmente, a invenção se relaciona com derivados de bis-amida substituídos que são ativadores da troponina e, especificamente, com os referidos compostos, composições farmacêuticas e métodos de tratamento de doença cardíaca.

Antecedentes da invenção

[0002] O "sarcômero" é uma estrutura celular elegantemente organizada encontrada no músculo cardíaco e esquelético constituída por filamentos finos e espessos interdigitantes; compreende quase 60% do volume das células cardíacas. Os filamentos espessos são compostos por "miosina", a proteína responsável pela transdução de energia química (hidrólise de ATP) em força e movimento dirigido. A miosina e seus primos funcionalmente relacionados são chamados proteínas motoras. Os filamentos finos são compostos por um complexo de proteínas. Uma destas proteínas, "actina" (um polímero filamentoso) é o substrato sobre o qual a miosina puxa durante a geração de força. Ligado à actina está um conjunto de proteínas reguladoras, o "complexo de troponina" e "tropomiosina", que tornam a interação actina-miosina depende de mudanças nos níveis intracelulares de Ca^{2+} . Com cada batimento cardíaco, os níveis de Ca^{2+} sobem e descem, iniciando contração do músculo cardíaco e depois relaxamento do músculo cardíaco. Cada um destes componentes do sarcômero contribui para a sua resposta contrátil.

[0003] A miosina é a mais extensivamente estudada de todas as proteínas motoras. Das treze classes distintas de miosina nas células humanas, a classe de miosina II é responsável pela contração dos músculos esquelético, cardíaco e liso. Esta classe de miosina é significativamente diferente na composição de aminoácidos e na estrutura global da miosina nas outras doze classes distintas. A miosina II consiste em dois domínios de cabeças globulares ligados em conjunto por uma longa cauda enrolada alfa-helicoidal que se monta com outras miosina-IIs para formar o núcleo do filamento espesso do sarcômero. As cabeças globulares têm um domínio catalítico onde a ligação da actina e as funções de ATP na miosina têm lugar. Uma vez ligada a um filamento de actina, a liberação de fosfato (*cf.* ATP para ADP) leva a uma mudança na conformação estrutural do domínio catalítico que por seu turno altera a orientação do domínio do braço de alavanca de ligação à cadeia leve que se estende a partir da cabeça globular; este movimento é denominado o tempo de potência. Esta mudança na orientação da cabeça da miosina em relação à actina faz com que o filamento espesso do qual é uma parte se mova no que diz respeito ao filamento fino de actina ao qual está ligado. A não ligação da cabeça globular do filamento de actina (também modulado por Ca^{2+}) acoplada ao retorno do domínio catalítico e cadeia leve à sua conformação/orientação iniciais completa o ciclo de contração e relaxamento.

[0004] O músculo cardíaco de mamífero consiste em duas formas de miosina cardíaca, alfa e beta, e elas estão bem caracterizadas. A forma beta é a forma predominante (>90 por

cento) no músculo cardíaco humano adulto. Foi observado que ambas são reguladas em condições de insuficiência cardíaca humana aos níveis tanto transcricionais quanto translacionais, com a forma alfa estando subregulada na insuficiência cardíaca.

[0005] As sequências de todas as miosinas do músculo esquelético, cardíaco e liso humano foram determinadas. Embora as miosinas alfa e beta cardíacas sejam muito similares (93% de identidade) são ambas consideravelmente diferentes do músculo liso humano (42% de identidade) e mais intimamente relacionadas com as miosinas esqueléticas (80% de identidade). Convenientemente, as miosinas do músculo cardíaco estão inacreditavelmente conservadas ao longo de espécies de mamíferos. Por exemplo, ambas miosinas cardíacas alfa e beta estão >96% conservadas entre humanos e ratos, e a sequência disponível de 250 resíduos de miosina beta cardíaca porcina está 100% conservada com a sequência correspondente de miosina beta cardíaca humana. Tal conservação de sequências contribui para a previsibilidade do estudo de terapêuticas baseadas em miosina em modelos animais de insuficiência cardíaca.

[0006] Os componentes do sarcômero cardíaco apresentam alvos para o tratamento da insuficiência cardíaca, por exemplo por aumento da contratilidade ou facilitação do relaxamento completo para modular a função sistólica e diastólica, respectivamente.

[0007] A insuficiência cardíaca congestiva ("CHF") não é uma doença específica, mas ao invés uma constelação de sinais e sintomas, todos os quais causados por uma incapacidade do

coração de responder adequadamente ao esforço por aumento do débito cardíaco. A fisiopatologia dominante associada à CHF é a disfunção sistólica, um comprometimento da contratilidade cardíaca (com uma redução consequente na quantidade de sangue ejetado com cada batimento cardíaco). A disfunção sistólica com dilatação compensatória das cavidades ventriculares resulta na forma mais comum de insuficiência cardíaca, “cardiomiopatia dilatada”, que é frequentemente considerada o mesmo que CHF. O contraponto à disfunção sistólica é a disfunção diastólica, um comprometimento da capacidade de encher os ventrículos com sangue, o que pode também resultar em insuficiência cardíaca mesmo com a função ventricular esquerda preservada. A insuficiência cardíaca congestiva está em última instância associada à função inapropriada do próprio miócito cardíaco, envolvendo uma diminuição na sua capacidade de contrair e relaxar.

[0008] Muitas das mesmas condições subjacentes podem dar origem à disfunção sistólica e/ou diastólica, tal como aterosclerose, hipertensão, infecção viral, disfunção valvar e disfunções genéticas. Os pacientes com estas condições apresentam geralmente os mesmos sintomas clássicos: falta de ar, edema e fadiga avassaladora. Em aproximadamente metade dos pacientes com cardiomiopatia dilatada, a causa da sua disfunção cardíaca é doença cardíaca isquêmica devido à aterosclerose coronariana. Estes pacientes tiveram um único infarto do miocárdio ou múltiplos infartos do miocárdio; aqui, a cicatrização e remodelação consequentes resultam no desenvolvimento de um coração dilatado e hipocontrátil. Por

vezes, o agente causador não pode ser identificado, logo a doença é referida como “cardiomiopatia dilatada idiopática”. Independentemente da origem isquêmica ou outra, os pacientes com cardiomiopatia dilatada compartilham um prognóstico abismal, morbidade excessiva e elevada mortalidade.

[0009] A prevalência de CHF tem crescido para proporções epidêmicas à medida que a população envelhece e à medida que os cardiologistas se têm tornado mais bem-sucedidos na redução da mortalidade a partir de doença cardíaca isquêmica, o prelúdio mais comum da CHF. Grosseiramente 4,6 milhões de pessoas nos Estados Unidos foram diagnosticadas com CHF; a incidência de tal diagnóstico está se aproximando de 10 por 1000 após os 65 anos de idade. A hospitalização por CHF é usualmente o resultado de terapia ambulatorial inadequada. As descargas hospitalares por CHF aumentaram de 377.000 (em 1979) para 970.000 (em 2002) tornando a CHF o diagnóstico de alta mais comum em pessoas com 65 anos ou mais. A mortalidade a cinco anos por CHF se aproxima de 50%. Consequentemente, embora as terapias para doenças cardíacas tenham melhorado grandemente e as expectativas de vida se tenham estendido ao longo dos últimos anos, novas e melhores terapias continuam a ser procuradas, principalmente para CHF.

[0010] A insuficiência cardíaca congestiva “aguda” (também conhecida como insuficiência cardíaca “descompensada” aguda) envolve uma queda acentuada na função cardíaca resultando de uma variedade de causas. Por exemplo em um paciente que já tem insuficiência cardíaca congestiva, um novo infarto do miocárdio, descontinuação de medicações e indiscrições alimentares podem levar ao acúmulo de fluido

de edema e insuficiência metabólica mesmo no estado em repouso. Um agente terapêutico que aumenta a função cardíaca durante um tal episódio agudo poderia auxiliar no alívio desta insuficiência metabólica e aceleração da remoção do edema, facilitando o retorno ao estado de insuficiência cardíaca congestiva “compensada” mais estável. Os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva muito avançada, particularmente aqueles no estágio final da doença, poderiam também beneficiar de um agente terapêutico que aumenta a função cardíaca, por exemplo, para estabilização enquanto aguardam um transplante de coração. Outros benefícios potenciais poderiam ser proporcionados aos pacientes saindo de uma bomba de *bypass*, por exemplo, por administração de um agente que auxilia o coração parado ou com lentidão a retomar a função normal. Os pacientes com disfunção diastólica (relaxamento insuficiente do músculo cardíaco) poderiam beneficiar de um agente terapêutico que modula o relaxamento.

[0011] Os inótropos são fármacos que aumentam a capacidade contrátil do coração. Como um grupo, todos os inótropos correntes têm falhado em atender ao padrão-ouro da terapia para a insuficiência cardíaca, *i.e.*, prolongar a sobrevivência dos pacientes. Adicionalmente, os agentes correntes são pouco seletivos para o tecido cardíaco, levando em parte a efeitos adversos reconhecidos que limitam seu uso. Apesar deste fato, os inótropos intravenosos continuam a ser amplamente usados na insuficiência cardíaca aguda (p.ex., para permitir a reinstituição de medicações orais ou para direcionar os pacientes para transplante de coração) ao passo que, na insuficiência cardíaca crônica, digoxina

oralmente dada é usada como um inótropro para aliviar os sintomas dos pacientes, melhorar a qualidade de vida e reduzir as internações hospitalares.

[0012] As terapias inotrópicas correntes melhoram a contratilidade por aumento do transiente de cálcio através da via da adenilil ciclase ou por retardamento da degradação de cAMP através de inibição da fosfodiesterase (PDE), o que pode ser prejudicial para pacientes com insuficiência cardíaca.

[0013] São necessárias novas abordagens para melhorar a função cardíaca na insuficiência cardíaca congestiva. Permanece uma necessidade de agentes que explorem diferentes mecanismos de ação e possam ter melhores resultados em termos de alívio dos sintomas, segurança e mortalidade dos pacientes, tanto a curto como a longo prazo.

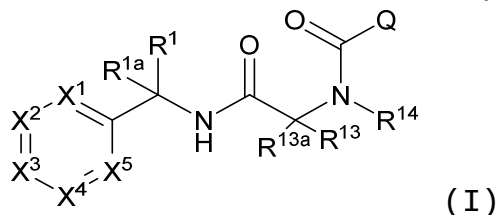
Sumário da invenção

[0014] A presente invenção proporciona novos compostos que ativam o sarcômero cardíaco. Em particular, os compostos da invenção podem se ligar à interface Troponina C/Troponina I para aumentar a atividade do sarcômero cardíaco.

[0015] A invenção proporciona, em um aspecto, compostos de bis-amida que modulam a atividade do sarcômero cardíaco. Preferencialmente, os compostos de bis-amida da invenção são interface ativadores da troponina para aumentar a atividade do sarcômero cardíaco. Em algumas modalidades, os compostos de bis-amida da invenção são ativadores da troponina que ativam o sarcômero cardíaco. Em algumas modalidades, os compostos de bis-amida da invenção são ativadores da troponina que aumentam a atividade do sarcômero cardíaco. Em

certas aplicações preferenciais, os compostos de bis-amida da invenção são compostos que ativam o sarcômero cardíaco por ligação à interface de Troponina C e Troponina I.

[0016] Os compostos de bis-amida da invenção são compostos e sais de acordo com a Fórmula (I):



[0017] É também proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo um excipiente, transportador ou adjuvante farmacêuticamente aceitável e pelo menos um composto da fórmula (I) ou suas subfórmulas.

[0018] É também proporcionada uma composição farmacêutica embalada, compreendendo uma composição farmacêutica compreendendo um excipiente, transportador ou adjuvante farmacêuticamente aceitável e pelo menos um composto da fórmula (I) ou suas subfórmulas e instruções para uso da composição para tratar um paciente sofrendo de uma doença cardíaca.

[0019] É também proporcionado um método de tratamento de doença cardíaca em um mamífero, método esse que compreende administração a um mamífero com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto da fórmula (I) ou suas subfórmulas ou uma composição farmacêutica compreendendo um excipiente, transportador ou adjuvante farmacêuticamente aceitável e pelo menos um composto da fórmula (I) ou suas subfórmulas.

[0020] É também proporcionado um método para modulação do sarcômero cardíaco em um mamífero, método esse que compreende administração a um mamífero com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto da fórmula (I) ou suas subfórmulas ou uma composição farmacêutica compreendendo um excipiente, transportador ou adjuvante farmacêuticamente aceitável e pelo menos um composto da fórmula (I) ou suas subfórmulas.

[0021] É também proporcionado um método para potenciação de Troponina C, Troponina I ou da interface de Troponina C e Troponina I para aumentar a atividade do sarcômero cardíaco em um mamífero, método esse que compreende administração a um mamífero com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto da fórmula (I) ou suas subfórmulas ou uma composição farmacêutica compreendendo um excipiente, transportador ou adjuvante farmacêuticamente aceitável e pelo menos um composto da fórmula (I) ou suas subfórmulas.

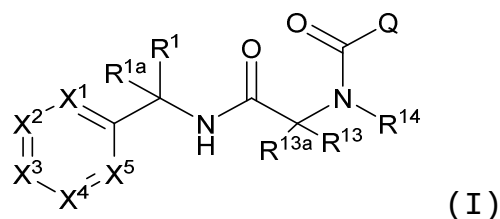
[0022] É também proporcionado o uso, na fabricação de um medicamento para tratamento de doença cardíaca, de pelo menos um composto da fórmula I ou suas subfórmulas.

[0023] Outros aspectos e modalidades serão aparentes aos peritos na técnica a partir da seguinte descrição detalhada.

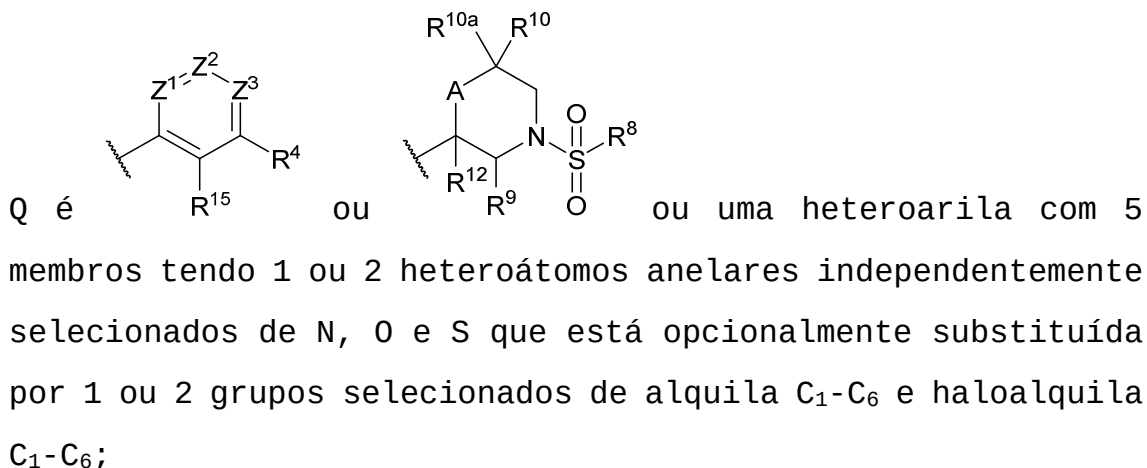
Descrição Detalhada da Invenção

[0024] A invenção é relacionada geralmente com composto da Fórmula I e seus sais e tautômeros que ativam o sarcômero cardíaco. Os compostos e seus sais de acordo com a Fórmula I são geralmente representados pela estrutura:

10/1330



em que



A está ausente, é oxigênio, N(H), N(alquila C₁-C₆) ou CR¹¹R^{11a};
X¹ é N ou CR²;

X², X³, X⁴ e X⁵ são cada um independentemente selecionados de N e CR³ contanto que 0, 1 ou 2 de X¹, X², X³, X⁴ e X⁵ sejam N e o resto seja CR² ou CR³;

R¹ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, hidroxialquila C₁-C₆, alquênica C₂-C₆, alquinila C₂-C₆, cicloalquila C₃-C₇ opcionalmente substituída por 1 ou 2 grupos selecionados de hidróxi, halogênio e alquila C₁-C₄, hidroxicicloalquila C₃-C₇, cicloalquila C₃-C₇alquila C₁-C₄, hidroxicicloalquila C₃-C₇alquila C₁-C₄ e heterocicloalquila com 4 a 7 membros tendo 1 ou 2 heteroátomos anelares independentemente selecionados de N, O e S, heterocicloalquila essa que está opcionalmente substituída por 1 ou 2 grupos selecionados de oxo, hidróxi, halogênio e alquila C₁-C₄;

R^{1a} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C₁-C₆ e halogênio;

R² é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, alquenila C₂-C₆, alquinila C₂-C₆, cicloalquila C₃-C₇, cicloalquila C₃-C₇alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₆, haloalcóxi C₁-C₆ e SF₅; ou

R¹ e R², tomados em combinação, formam um grupo divalente selecionado de -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -OCH₂-, -CH₂OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -CH₂N(H)CH₂- e -CH₂N(alquila C₁-C₄)CH₂-, cada um dos quais está opcionalmente substituído por alquila C₁-C₄ ou hidroxialquila C₁-C₄ e em que o oxigênio de -OCH₂CH₂- ou -OCH₂- está anexado ao carbono de CR²;

R³ é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, alquenila C₂-C₆, alquinila C₂-C₆, cicloalquila C₃-C₇, cicloalquila C₃-C₇alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₆, haloalcóxi C₁-C₆ e SF₅

Z¹ é N ou CR⁵;

Z² é N ou CR⁶;

Z³ é N ou CR⁷, em que 0, 1 ou 2 de Z¹, Z² e Z³ podem ser N;

R⁴ é hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₇, ciano, benzoíla, SO₂-R⁸ ou heterocicloalquila com 4 a 7 membros tendo um heteroátomo anelar selecionado de N, O e S, heterocicloalquila essa que está substituída por 0, 1 ou 2 grupos independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, oxo, alquila C₁-C₆, C(O)alquila C₁-C₆ e SO₂R⁸, e em que, quando R⁴ é alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆ ou cicloalquila C₃-C₇, está opcionalmente substituído por um ou

dois grupos independentemente selecionados de hidróxi, ciano, CO_2H , CO_2 alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ e $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

R^5 é hidrogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, amino, mono- ou di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilamino $\text{C}_3\text{-C}_7$ ou $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})$ alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, onde cada alquila ou cicloalquila está opcionalmente substituída por hidróxi;

R^6 é hidrogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ ou halogênio;

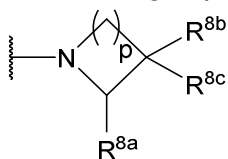
R^5 e R^6 , tomados em combinação com os átomos interpostos, formam uma heteroarila com 5 ou 6 membros tendo 1 ou 2 heteroátomos anelares selecionados de N, O e S;

R^7 e R^8 tomados em combinação formam um grupo divalente selecionado de $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; ou

R^7 é hidrogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ ou SO_2 alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^8 é alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{NR}^{8d}\text{R}^{8e}$, cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_7$, haloalquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ ou benzila, em que cada alquila, cicloalquila ou haloalquila está opcionalmente substituída por hidróxi, CO_2H , CO_2 alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ ou $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; ou

R^8 é um grupo da fórmula:



em que

p é 1 ou 2;

R^{8a} é hidrogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, benzila ou fenila opcionalmente substituída por alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ ou halogênio;

R^{8b} é hidrogênio, halogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenila $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinila $\text{C}_2\text{-C}_6$, haloalquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_7$, ciano, amino,

$\text{N(H)C(O)alquila C}_1\text{-C}_6$, $\text{N(H)C(O)cicloalquila C}_3\text{-C}_7$,
 $\text{N(H)C(O)haloalquila C}_1\text{-C}_6$, CO_2H , C(O)NH_2 , $\text{C(O)NH(alquila C}_1\text{-C}_6)$,
 $\text{C(O)N(alquila C}_1\text{-C}_6)_2$, $\text{C(O)alquila C}_1\text{-C}_6$, $\text{C(O)haloalquila C}_1\text{-C}_6$,
 $\text{SO}_2\text{alquila C}_1\text{-C}_6$, fenila opcionalmente substituída por halogênio,
 alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$ ou haloalquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, benzila opcionalmente substituída por halogênio,
 fenóxi opcionalmente substituído por halogênio, heterocicloalquila com 4 a 7 membros tendo 1 ou 2 heteroátomos anelares selecionados de N, O e S ou heteroarila com 5 ou 6 membros tendo 1 heteroátomo anelar selecionado de N, O ou S e 0, 1 ou 2 átomos anelares de nitrogênio adicionais, heteroarila essa que está opcionalmente substituída por 1 ou 2 alquilas $\text{C}_1\text{-C}_6$, e em que o alcóxi está opcionalmente substituído por halogênio, fenila ou fenila substituída por halogênio;
 R^{8c} é hidrogênio, halogênio, hidróxi ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$; ou $\text{CR}^{8b}\text{R}^{8c}$, tomados em combinação, formam um carboxiclo com 3 a 6 membros espirocíclico ou um heterociclo com 4 a 6 membros tendo um heteroátomo anelar selecionado de N, O e S, espirociclo esse que está opcionalmente substituído por hidróxi, alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquila $\text{C}_1\text{-C}_4$ ou alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_4$;
 R^{8d} é hidrogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_7$ ou heterocicloalquila com 4 a 7 membros tendo 1 heteroátomo anelar selecionado de N, O e S e 0 ou 1 átomos anelares de nitrogênio adicionais, heterocicloalquila essa que está opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de hidróxi, halogênio, oxo, alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ e alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;
 R^{8e} é hidrogênio ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$; ou

NR^{8d}R^{8e}, tomados em combinação, formam uma heterocicloalquila com 4 a 7 membros opcionalmente compreendendo um heteroátomo anelar adicional selecionado de N, O e S, heterocicloalquila essa que está opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de hidróxi, halogênio, oxo, alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆ e heteroarila, heteroarila essa que tem 5 ou 6 átomos anelares e tem um heteroátomo anelar selecionado de N, O e S e 0 ou 1 átomo anelar de nitrogênio adicional ou

NR^{8d}R^{8e}, tomados em combinação, formam uma heteroarila com 5 ou 6 membros, opcionalmente compreendendo 1 heteroátomo anelar adicional selecionado de N, O e S;

R⁹ é hidrogênio ou alquila C₁-C₆;

R¹⁰ e R^{10a} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio e alquila C₁-C₆; ou

R⁹ e R¹⁰, tomados em combinação, formam uma ponte divalente selecionada de O, CH₂ e CH₂CH₂ e R^{10a} é hidrogênio;

R^{11a} é hidrogênio ou halogênio;

R¹² é hidrogênio ou halogênio;

R¹¹ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₆, N(H)alquila C₁-C₆ e N(H)cicloalquila C₃-C₇; ou

R¹¹ e R¹², tomados em combinação, formam uma ligação dupla;

R^{13a} é hidrogênio ou alquila C₁-C₆;

R¹³ é alquila C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₇ ou cicloalquila C₃-C₇alquila C₁-C₆;

R¹⁴ é alquila C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₇ ou cicloalquila C₃-C₇alquila C₁-C₆; ou

R¹³ e R¹⁴, tomados em combinação com os átomos de C e N interpostos, formam um heterociclo com 4 a 7 membros saturado ou parcialmente insaturado, heterociclo esse que compreende adicionalmente 0 ou 1 heteroátomo anelar adicional selecionado de N, O e S, heterociclo esse que está opcionalmente fundido a um anel de benzo ou um carbociclo saturado tendo 3 a 7 átomos anelares ou heterociclo esse que é opcionalmente tomado em conjunto com um carbociclo saturado tendo 3 a 7 átomos anelares para formar um anel espirocíclico, e em que o heterociclo está opcionalmente substituído por 0, 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, oxo, alquila C₁-C₆, alquenila C₂-C₆, alquinila C₂-C₆, haloalquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₇, O-C(O)piridina substituída por alquila C₁-C₄ e haloalquila C₁-C₄; e

R¹⁵ é hidrogênio ou halogênio;

contanto que

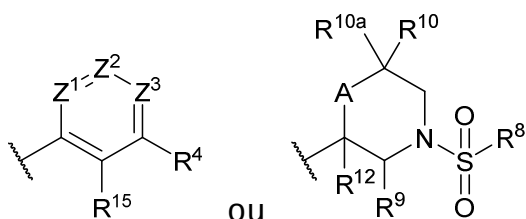
(1) quando R⁴ é SO₂CH₃, então pelo menos uma ocorrência de R¹, R² ou R³ não seja hidrogênio;

(2) quando R⁴ é halogênio, trifluorometila ou ciano e R⁶ é hidrogênio ou halogênio, então pelo menos uma ocorrência de R¹ ou R² não seja hidrogênio ou R¹ não seja metila;

(3) quando R⁵ é alcóxi C₁-C₆, então R⁴ não seja hidrogênio ou halogênio; e

(4) quando R⁴ é alcóxi C₁-C₆ ou alquila C₁-C₆, então R² não é hidrogênio.

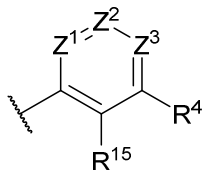
[0025] Em certos aspectos da primeira modalidade, o composto da Fórmula I inclui compostos em que Q é



ou

e todas as outras variáveis são

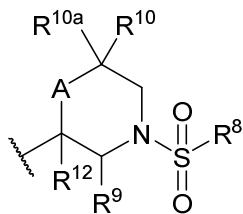
como definidas na primeira modalidade. Em certos aspectos,



Q é

e todas as outras variáveis são como

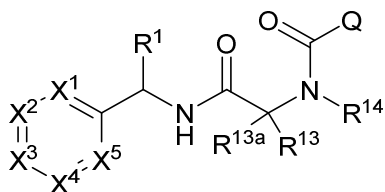
definidas na primeira modalidade. Em certos aspectos, Q é



e todas as outras variáveis são como definidas

na primeira modalidade.

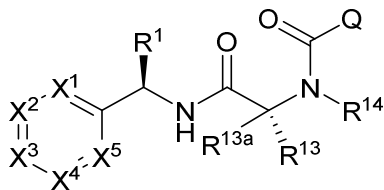
[0026] Em certos aspectos da primeira modalidade, os compostos da Fórmula I incluem compostos da Fórmula Ia:



(Ia)

onde as variáveis Q, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, R¹, R¹³, R^{13a} e R¹⁴ são como definidas na primeira modalidade

[0027] Em outros aspectos da primeira modalidade, os compostos da Fórmula I incluem compostos da Fórmula Ib:



(Ib).

onde as variáveis Q, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, R¹, R¹³, R^{13a} e R¹⁴ são como definidas na primeira modalidade

[0028] Em uma segunda modalidade, a invenção proporciona compostos da primeira modalidade nos quais X^1 é CR^2 , X^2 é N ou CR^3 , X^3 é CR^{3a} , X^4 é N ou CR^3 e X^5 é CR^3 ;

R^2 é hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_4 , ciclopropila, haloalquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_4 ou haloalcóxi C_1-C_4 ;

R^3 é independentemente selecionado em cada ocorrência do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_4 , ciclopropila, haloalquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_4 e haloalcóxi C_1-C_4 ; e

R^{3a} é halogênio, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , alquenila C_2-C_6 , alquinila C_2-C_6 , cicloalquila C_3-C_7 , cicloalquila C_3-C_7 alquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_6 , haloalcóxi C_1-C_6 ou SF_5 .

[0029] Em uma terceira modalidade, a invenção proporciona compostos da primeira ou segunda modalidade nos quais X^1 é CR^2 ; R^2 é hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_4 ou alcóxi C_1-C_4 ; X^2 é CH ou N; X^3 é CR^{3a} ; R^{3a} é halogênio, alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-C_4 , haloalcóxi C_1-C_6 ou SF_5 ; X^4 é CR^3 ou N; R^3 é hidrogênio ou halogênio; e X^5 é CH.

[0030] Em uma quarta modalidade, a invenção proporciona compostos de qualquer uma das primeira à terceira modalidades nos quais R^2 é hidrogênio, halogênio, metila, etila, metóxi ou etóxi; X^2 e X^5 são cada um CH; X^3 é CR^{3a} ; R^{3a} é halogênio, metila, etila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, trifluorometóxi ou SF_5 ; X^4 é CR^3 ; e R^3 é hidrogênio ou halogênio. Em alguns aspectos, R^{3a} é flúor, cloro, CH_2F , CHF_2 ou CF_3 . Em certos aspectos, X^1 é CR^2 ; R^2 é halogênio; X^2 e X^5 são cada um CH; X^3 é CR^{3a} ; R^{3a} é halogênio ou trifluorometila; X^4 é CR^3 ; e R^3 é halogênio.

[0031] Em uma quarta modalidade, a invenção proporciona compostos de qualquer uma das primeira à quarta modalidades nos quais R^1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_7 , cicloalquilmetila C_3-C_7 e heterocicloalquila com 4 a 6 membros tendo um heteroátomo anelar selecionado de N e O, heterocicloalquila essa que está opcionalmente substituída por 1 ou 2 grupos selecionados de oxo, halogênio e hidróxi, e em que a alquila ou cicloalquila está opcionalmente substituída por hidróxi. Em uma quinta modalidade, a invenção proporciona compostos de qualquer uma das primeira à quarta modalidades nos quais R^1 é selecionado do grupo consistindo em alquila C_2-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , alquenila C_2-C_6 , alquinila C_2-C_6 , cicloalquila C_3-C_7 , cicloalquila C_3-C_7 alquila C_1-C_4 e heterocicloalquila com 4 a 7 membros tendo 1 ou 2 heteroátomos anelares independentemente selecionados de N, O e S, heterocicloalquila essa que está opcionalmente substituída por 1 ou 2 grupos selecionados de oxo, hidróxi, halogênio e alquila C_1-C_4 e em que a alquila ou cicloalquila está opcionalmente substituída por hidróxi;

[0032] Em uma sexta modalidade, a invenção proporciona compostos de qualquer uma das primeira à quinta modalidades nos quais R^1 é alquila C_1-C_4 , trifluorometila, cicloalquila C_3-C_5 , cicloalquilmetila C_3-C_5 , oxetanila, tetra-hidrofurila ou azetidinila, em que cada alquila, cicloalquila, oxetanila ou azetidinila está opcionalmente substituída por hidróxi ou halogênio.

[0033] Em uma sétima modalidade, a invenção proporciona compostos de qualquer uma das primeira à sexta modalidades

nos quais R^1 é metila, isopropila, ciclopropila, ciclopropilmetila, ciclobutila, oxetanila ou 1-hidroxiciclopropila. Em certos aspectos da sétima modalidade, R^1 é metila, isopropila, ciclopropila ou oxetanila. Em certos aspectos preferenciais da sétima modalidade, R^1 é ciclopropila. Em certos aspectos, R^1 é metila, isopropila, ciclopropila, ciclopropilmetila, ciclobutila, oxetanila, difluorometila, 1-hidroxiciclopropila, 3-hidroxiciclobutila, 3-hidróxi-3-metilciclobutila, 3-fluoro-oxetanila ou oxopirrolidinila.

[0034] Em uma oitava modalidade, a invenção proporciona compostos de qualquer uma das primeira à sétima modalidades nos quais R^{13} e R^{14} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em alquila C_1-C_4 , cicloalquila C_3-C_5 e cicloalquilmetila C_3-C_5 ; e R^{13a} é hidrogênio.

[0035] Em uma nona modalidade, a invenção proporciona compostos de qualquer uma das primeira à oitava modalidades nos quais R^{13} e R^{14} são cada um metila e R^{13a} é hidrogênio.

[0036] Em uma décima modalidade, a invenção proporciona compostos de qualquer uma das primeira à sétima modalidades nos quais R^{13a} é hidrogênio; e R^{13} e R^{14} , tomados em combinação com os átomos de C e N interpostos, formam um heterociclo com 4 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, heterociclo esse que compreende adicionalmente 0 ou 1 heteroátomo anelar adicional selecionado de N, O e S, em que o heterociclo está opcionalmente fundido a um carbociclo saturado tendo 3 a 7 átomos anelares ou heterociclo esse que é opcionalmente tomado em conjunto com um carbociclo saturado tendo 3 a 7 átomos anelares para formar um anel

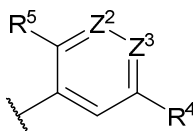
espirocíclico, e em que o heterociclo está opcionalmente substituído por 0, 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆ e cicloalquila C₃-C₇.

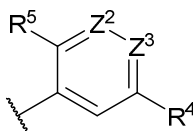
[0037] Em uma décima primeira modalidade, a invenção proporciona compostos de qualquer uma das primeira à sétima e décima modalidades nos quais R^{13a} é hidrogênio; e R¹³ e R¹⁴, tomados em combinação com os átomos de C e N interpostos, formam um anel heterocíclico selecionado do grupo consistindo em azetidina, pirrolidina, tiazolidina, piperidina e morfolina, em que o anel heterocíclico está opcionalmente fundido a um anel de ciclopropila e o anel heterocíclico está adicionalmente opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, metila, hidroximetila, metóxi e ciclopropila.

[0038] Em uma décima segunda modalidade, a invenção proporciona compostos de qualquer uma das primeira à sétima, décima e décima primeira modalidades nos quais R^{13a} é hidrogênio; e R¹³ e R¹⁴, tomados em combinação com os átomos de C e N interpostos, formam um anel de pirrolidina, em que o anel de pirrolidina está opcionalmente fundido a um anel de ciclopropila e o anel de pirrolidina está adicionalmente opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, metila, hidroximetila e ciclopropila. Em certos aspectos da décima segunda modalidade, R^{13a} é hidrogênio; e R¹³ e R¹⁴, tomados em combinação com os átomos

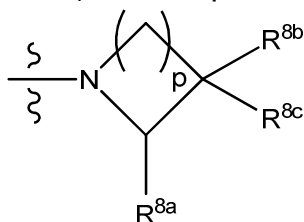
de C e N interpostos, formam um anel de pirrolidina, em que o anel de pirrolidina está fundido a um anel de ciclopropila e o anel de pirrolidina não está substituído. Em certos aspectos da décima segunda modalidade, R^{13a} é hidrogênio; R^{13} e R^{14} , tomados em combinação com os átomos de C e N interpostos, formam um anel de pirrolidina, em que o anel de pirrolidina está fundido a um anel de ciclopropila e o anel de pirrolidina não está substituído; X^1 é CR^2 ; R^2 é halogênio; X^2 e X^5 são cada um CH; X^3 é CR^{3a} ; R^{3a} é halogênio ou trifluorometila; X^4 é CR^3 ; e R^3 é halogênio. Em certos aspectos da décima segunda modalidade, R^{13a} é hidrogênio; R^{13} e R^{14} , tomados em combinação com os átomos de C e N interpostos, formam um anel de pirrolidina, em que o anel de pirrolidina está fundido a um anel de ciclopropila e o anel de pirrolidina não está substituído, e R^1 é ciclopropila.

[0039] Em uma décima terceira modalidade, a invenção proporciona compostos de qualquer uma das primeira à décima



segunda modalidades nos quais Q é , em que Z^2 é N ou CR^6 ; Z^3 é N ou CR^7 , em que 0 ou 1 de Z^2 e Z^3 pode ser N; R^4 é alquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_4 , ciano, SO_2-R^8 ou heterocicloalquila com 4 a 7 membros tendo um heteroátomo anelar selecionado de N, O e S, heterocicloalquila essa que está substituída por 0, 1 ou 2 grupos independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, oxo, alquila C_1-C_6 , $C(O)$ alquila C_1-C_6 e SO_2R^8 e em que cada alquila ou cicloalquila está opcionalmente substituída por hidróxi, ciano, CO_2H ou $C(O)NH_2$; R^5 é hidrogênio, alquila C_1-C_4 , amino,

mono- e di-alquilamino C₁-C₄, cicloalquilamino C₃-C₆ ou - N(H)C(O)alquila C₁-C₄, onde cada alquila ou cicloalquila está opcionalmente substituída por hidróxi; R⁶ é hidrogênio, alquila C₁-C₄, haloalquila C₁-C₆ ou halogênio; R⁷ é hidrogênio ou alquila C₁-C₄; R⁸ é alquila C₁-C₆, NR^{8d}R^{8e}, cicloalquila C₃-C₇ ou haloalquila C₁-C₆, em que cada alquila, cicloalquila ou haloalquila está opcionalmente substituída por hidróxi, CO₂H, CO₂alquila C₁-C₆ ou C(O)NH₂; ou R⁸ é um grupo da fórmula:

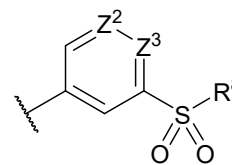


em que p é 1 ou 2; R^{8a} é hidrogênio, alquila C₁-C₆ ou fenila substituída por halogênio; R^{8b} é hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₄, haloalquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄, cicloalquila C₃-C₅, ciano, amino ou SO₂alquila C₁-C₆;

[0040] R^{8c} é hidrogênio, halogênio, hidróxi ou alquila C₁-C₆; ou CR^{8b}R^{8c}, tomados em combinação, formam um carboxiclo com 3 a 6 membros espirocíclico ou um heterociclo com 4 a 6 membros tendo um heteroátomo anelar selecionado de N, O ou S, espirociclo esse que está opcionalmente substituído por hidróxi, alquila C₁-C₄, haloalquila C₁-C₄ ou alcóxi C₁-C₄; R^{8d} é hidrogênio, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₇, heterocicloalquila com 4 a 7 membros tendo 1 heteroátomo anelar selecionado de N, O ou S e 0 ou 1 átomo anelar de nitrogênio adicional, heterocicloalquila essa que está opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de hidróxi, halogênio, oxo, alquila C₁-C₆ ou alcóxi C₁-C₆; R^{8e} é hidrogênio ou alquila C₁-C₆; ou NR^{8d}R^{8e}, tomados em combinação, formam uma

heterocicloalquila com 4 a 7 membros opcionalmente compreendendo um heteroátomo anelar adicional selecionado de N, O ou S, heterocicloalquila essa que está opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de hidróxi, halogênio, oxo, alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆ e heteroarila, heteroarila essa que tem 5 ou 6 átomos anelares e tem um heteroátomo anelar selecionado de N, O e S e 0 ou 1 átomo anelar de nitrogênio adicional, ou NR^{8d}R^{8e}, tomados em combinação, formam uma heteroarila com 5 ou 6 membros, heteroarila que compreende opcionalmente 1 heteroátomo anelar adicional selecionado de N, O e S.

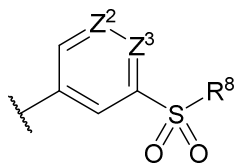
[0041] Em uma décima quarta modalidade, a invenção proporciona compostos de qualquer uma das primeira à décima



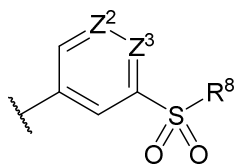
terceira formas de realização no quais Q é que Z² é CH ou N; Z³ é CH ou N; R⁸ é alquila C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₇ ou haloalquila C₁-C₆; ou R⁸ é um grupo da fórmula:



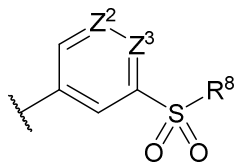
em que R^{8b} é halogênio, alquila C₁-C₄, haloalquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄, cicloalquila C₃-C₅, ciano ou amino; R^{8c} é hidrogênio, halogênio, hidróxi ou alquila C₁-C₆; ou CR^{8b}R^{8c}, tomados em combinação, formam um carboxiclo com 3 a 4 membros espirocíclico ou um heterociclo com 4 ou 5 membros tendo um heteroátomo anelar selecionado de N, O e S, espirociclo esse que está opcionalmente substituído por hidróxi, alquila C₁-C₄, haloalquila C₁-C₄ ou alcóxi C₁-C₄. Em certos aspectos da décima quarta modalidade, Q é



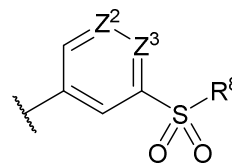
em que Z^2 é N; Z^3 é CH; e R^8 é alquila C_1-C_6 . Em certos aspectos da décima quarta modalidade, Q é



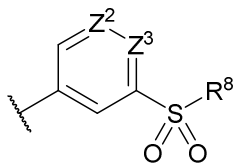
em que Z^2 é CH; Z^3 é N; e R^8 é alquila C_1-C_6 . Em certos aspectos da décima quarta modalidade, Q é



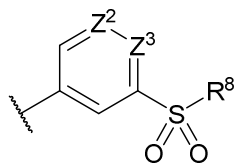
em que Z^2 é N; Z^3 é CH; R^8 é alquila C_1-C_6 ; R^{13a} é hidrogênio; e R^{13} e R^{14} , tomados em combinação com os átomos de C e N interpostos, formam um anel de pirrolidina, em que o anel de pirrolidina está fundido a um anel de ciclopropila e o anel de pirrolidina não está substituído. Em certos



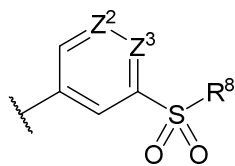
aspectos da décima quarta modalidade, Q é em que Z^2 é CH; Z^3 é N; R^8 é alquila C_1-C_6 ; R^{13a} é hidrogênio; e R^{13} e R^{14} , tomados em combinação com os átomos de C e N interpostos, formam um anel de pirrolidina, em que o anel de pirrolidina está fundido a um anel de ciclopropila e o anel de pirrolidina não está substituído. Em certos aspectos da



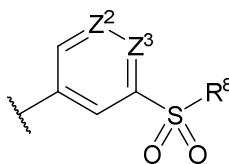
décima quarta modalidade, Q é em que Z^2 é N; Z^3 é CH; R^8 é alquila C_1-C_6 ; X^1 é CR^2 ; R^2 é halogênio; X^2 e X^5 são cada um CH; X^3 é CR^{3a} ; R^{3a} é halogênio ou trifluorometila; X^4 é CR^3 ; e R^3 é halogênio. Em certos aspectos da décima quarta



modalidade, Q é em que Z^2 é CH; Z^3 é N; R^8 é alquila C_1-C_6 ; X^1 é CR^2 ; R^2 é halogênio; X^2 e X^5 são cada um CH; X^3 é CR^{3a} ; R^{3a} é halogênio ou trifluorometila; X^4 é CR^3 ; e R^3 é halogênio. Em certos aspectos da décima quarta

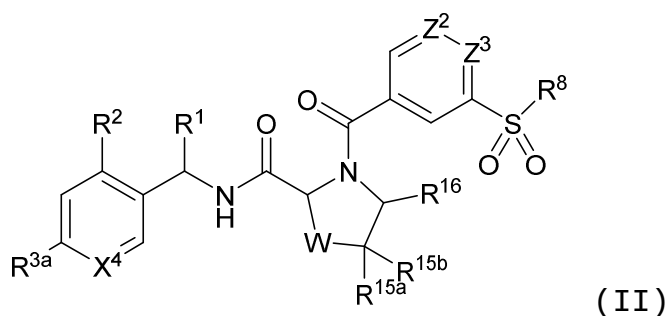


modalidade, Q é em que Z^2 é N; Z^3 é CH; R^8 é alquila C_1-C_6 ; e R^1 é ciclopropila. Em certos aspectos da



décima quarta modalidade, Q é em que Z^2 é CH; Z^3 é N; R^8 é alquila C_1-C_6 ; e R^1 é ciclopropila.

[0042] Em uma décima quinta modalidade, a invenção proporciona compostos de qualquer uma das primeira à terceira modalidade nos quais o composto é um composto de acordo com a Fórmula (II):



em que

R^1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_7 , cicloalquilmetila C_3-C_7 e heterocicloalquila com 4 a 6 membros tendo um heteroátomo anelar selecionado de N e O, heterocicloalquila essa que está opcionalmente substituída

por 1 ou 2 grupos selecionados de oxo e hidróxi, e em que a alquila ou cicloalquila está opcionalmente substituída por hidróxi;

R^2 é hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_4 ou alcóxi C_1-C_4 ;

R^{3a} é halogênio, alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-C_4 ou SF_5 ;

X^4 é CR^3 ou N;

R^3 é hidrogênio ou halogênio;

Z^2 é CH ou N;

Z^3 é CH ou N;

R^8 é alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_7 ou haloalquila C_1-C_6 ;

ou

R^8 é um grupo da fórmula:



em que

R^{8b} é halogênio, alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_4 , cicloalquila C_3-C_5 , ciano ou amino;

R^{8c} é hidrogênio, halogênio, hidróxi ou alquila C_1-C_6 ; ou

$CR^{8b}R^{8c}$, tomados em combinação, formam um carboxiclo com 3 ou 4 membros espirocíclico ou um heterociclo com 4 ou 5 membros tendo um heteroátomo anelar selecionado de N, O ou S, espirociclo esse que está opcionalmente substituído por hidróxi, alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-C_4 ou alcóxi C_1-C_4 ;

W é uma ligação, CH_2 , CH_2CH_2 ou CH_2O , onde o oxigênio está adjacente a $CR^{15a}R^{15b}$;

R^{15a} e R^{15b} são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila C_1-C_4 , hidroxialquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_4 e cicloalquila C_3-C_6 ;

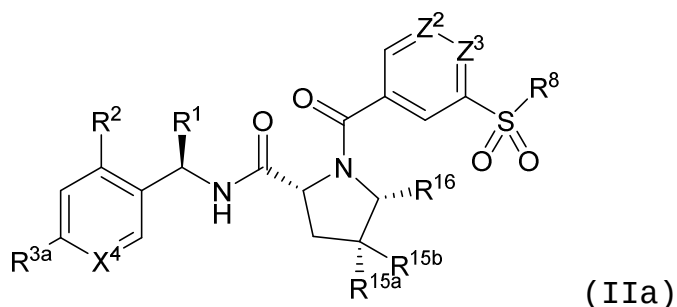
ou

R^{15a} e R^{15b} , tomados em combinação com o átomo de carbono ao qual estão anexados, formam um anel de ciclopropila espirocíclico;

R^{16} é hidrogênio; ou

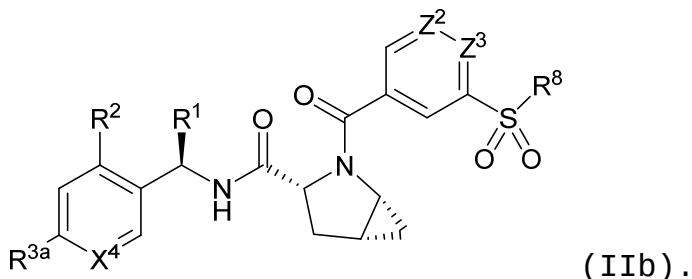
R^{15a} e R^{16} , tomados em combinação com os átomos de carbono aos quais estão anexados, formam um anel de ciclopropila fundido.

[0043] Em certos aspectos da décima quinta modalidade, os compostos da Fórmula (II) são proporcionados de acordo com a Fórmula (IIa):



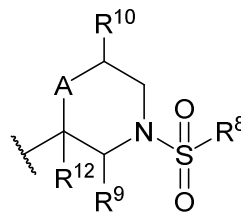
onde as variáveis X^4 , Z^2 , Z^3 , R^1 , R^2 , R^{3a} , R^8 , R^{15} , R^{15a} e R^{16} são como definidas na décima quinta modalidade. Em alguns aspectos da décima quinta modalidade, X^4 é CR^3 ; R^3 é hidrogênio ou halogênio; W é CH_2 ; Z^2 é N; e Z^3 é CH. Em certos aspectos dos compostos da Fórmula (IIa), R^8 é alquila C_1-C_6 . Em certos aspectos dos compostos da Fórmula (IIa), R^1 é cicloalquila C_3-C_7 . Em certos aspectos dos compostos da Fórmula (IIa), R^8 é alquila C_1-C_6 e R^1 é cicloalquila C_3-C_7 . Em certos aspectos dos compostos da Fórmula (IIa), R^1 é cicloalquila C_3-C_7 ; R^2 é halogênio; R^{3a} é halogênio ou haloalquila C_1-C_4 ; X^4 é CR^3 ; R^3 é halogênio; Z^2 é N; Z^3 é CH; e R^8 é alquila C_1-C_6 .

[0044] Em certos outros aspectos da décima quinta modalidade, os compostos da Fórmula (II) são proporcionados de acordo com a Fórmula (IIb):



onde as variáveis X^4 , Z^2 , Z^3 , R^1 , R^2 , R^{3a} e R^8 são como definidas na décima quinta modalidade. Em certos aspectos dos compostos da Fórmula (IIb), Z^2 é N e Z^3 é CH. Em certos aspectos dos compostos da Fórmula (IIb), Z^2 é CH e Z^3 é N. Em certos aspectos dos compostos da Fórmula (IIb), R^8 é alquila C_1 - C_6 . Em certos aspectos dos compostos da Fórmula (IIb), R^1 é cicloalquila C_3 - C_7 . Em certos aspectos dos compostos da Fórmula (IIb), R^8 é alquila C_1 - C_6 e R^1 é cicloalquila C_3 - C_7 . Em certos aspectos dos compostos da Fórmula (IIb), R^1 é cicloalquila C_3 - C_7 ; R^2 é halogênio; R^{3a} é halogênio ou haloalquila C_1 - C_4 ; X^4 é CR^3 ; R^3 é halogênio; Z^2 é N; Z^3 é CH; e R^8 é alquila C_1 - C_6 .

[0045] Em uma décima sexta modalidade, a invenção proporciona compostos de qualquer uma das primeira à décima

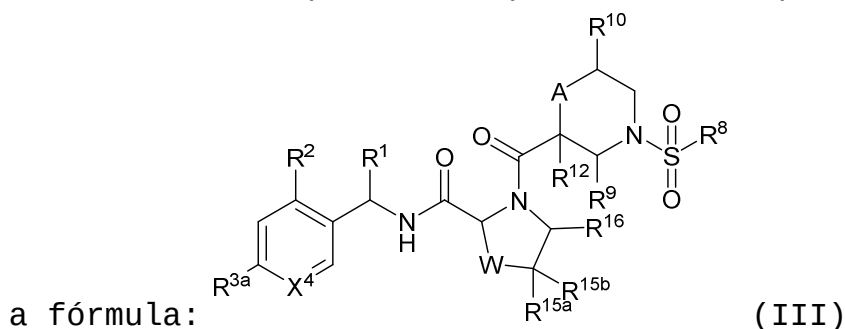


segunda modalidades nos quais Q é O , N(H) ou CHR^{11} ; R^8 é alquila C_1 - C_6 , $\text{NR}^{8d}\text{R}^{8e}$, cicloalquila C_3 - C_7 , haloalquila C_1 - C_6 ou benzila, e em que cada alquila, cicloalquila ou haloalquila está opcionalmente substituído por hidróxi, CO_2H , CO_2 alquila C_1 - C_6 ou C(O)NH_2 ;

ou R^8 é um grupo da fórmula: em que R^{8b} é hidrogênio, alquila C_1 - C_4 , haloalquila C_1 - C_4 , alcóxi C_1 - C_4 ,

cicloalquila C₃-C₆, ciano ou amino; R^{8c} é hidrogênio, hidróxi ou alquila C₁-C₆; R^{8d} é hidrogênio, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆ ou cicloalquila C₃-C₇; R^{8e} é hidrogênio ou alquila C₁-C₆; R⁹ é hidrogênio; R¹⁰ é hidrogênio; ou R⁹ e R¹⁰, tomados em combinação, formam uma ponte de metileno divalente; e R¹¹ é hidrogênio ou alquila C₁-C₆.

[0046] Em uma décima sétima modalidade, a invenção proporciona compostos de qualquer uma das primeira à terceira modalidade nos quais o composto é um composto de acordo com



em que

R¹ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₇, cicloalquilmetila C₃-C₇ e heterocicloalquila com 4 a 6 membros tendo um heteroátomo anelar selecionado de N e O, heterocicloalquila essa que está opcionalmente substituída por 1 ou 2 grupos selecionados de oxo e hidróxi, e em que a alquila ou cicloalquila está opcionalmente substituída por hidróxi;

R² é hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₄ ou alcóxi C₁-C₄;

R^{3a} é halogênio, alquila C₁-C₄, haloalquila C₁-C₄ ou SF₅;

X⁴ é CR³ ou N;

R³ é hidrogênio ou halogênio;

Z² é CH ou N;

Z^3 é CH ou N;

R^8 é alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_7 ou haloalquila C_1-C_6 ;
ou

R^8 é um grupo da fórmula:



R^{8b} é halogênio, alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_4 , cicloalquila C_3-C_5 , ciano ou amino;

R^{8c} é hidrogênio, halogênio, hidróxi ou alquila C_1-C_6 ; ou
 $CR^{8b}R^{8c}$, tomados em combinação, formam um carboxiclo com 3 ou 4 membros espirocíclico ou um heterociclo com 4 ou 5 membros tendo um heteroátomo anelar selecionado de N, O e S, espirociclo esse que está opcionalmente substituído por hidróxi, alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-C_4 ou alcóxi C_1-C_4 ;
W é uma ligação, CH_2 , CH_2CH_2 ou CH_2O , onde o oxigênio está adjacente a $CR^{15a}R^{15b}$;

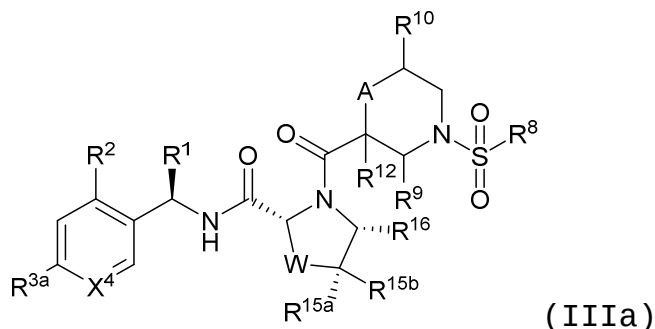
R^{15a} e R^{15b} são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila C_1-C_4 , hidróxialquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_4 e cicloalquila C_3-C_6 ;
ou

R^{15a} e R^{15b} , tomados em combinação com o átomo de carbono ao qual estão anexados, formam um anel de ciclopropila espirocíclico; e

R^{16} é hidrogênio; ou

R^{15a} e R^{16} , tomados em combinação com os átomos de carbono aos quais estão anexados, formam um anel de ciclopropila fundido, e R^{15b} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila C_1-C_4 , hidroxialquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_4 e cicloalquila C_3-C_6 .

[0047] Em certos aspectos da décima sétima modalidade, os compostos da Fórmula (III) são proporcionados de acordo com a Fórmula (IIIa):



onde as variáveis A, W, X⁴, R¹, R², R^{3a}, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹⁵, R^{15a} e R¹⁶ são como definidas na décima sétima modalidade.

[0048] Em uma décima oitava modalidade, a invenção proporciona compostos como recitados na Tabela A em baixo ou um seu sal farmaceuticamente aceitável:

TABELA A

1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-N-((1R)-2-ciclopropil-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;
 N-((R)-(4-cloro-2-fluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;
 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida;
 (1R,2R,5S)-3-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-4,4-difluoro-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-N-((1R)-3,3,3-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-4,4-difluoro-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((R)-ciclopropil(4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida;

(2R)-1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((1R)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-2-piperidinacarboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-2-ciclopropil-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;

(6R)-5-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida;

1-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-5-fluorofenil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida;
 (2R)-N-((1R)-1-(4-clorofenil)etil)-1-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-2-piperidinacarboxamida;
 (3R)-4-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-morfolinacarboxamida;
 N-(4-cloro-2,5-difluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;
 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(3,4-diclorobenzil)-D-prolinamida;
 (1R,3R,5R)-2-(2-(etilamino)-5-metilbenzoil)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 N-((1S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-4,4-difluoro-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 1-(2-(ciclopropilamino)-5-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida;

(2R)-1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-
 N-(4-(trifluorometil)benzil)-2-piperidinacarboxamida;
 (2S)-1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-
 N-(4-(trifluorometil)benzil)-2-piperidinacarboxamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-
 piperidínil)carbonil)-N-((1R)-3,3,3-trifluoro-1-(4-
 (trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-
 piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(2-fluoro-4-
 (trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;
 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-N-((R)-
 ciclopropil(4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida;
 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-N-((1S)-2-
 hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-
 piperidínil)carbonil)-N-(3-fluoro-4-
 (trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 (1R,3R,5R)-2-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-
 piperidínil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-
 (trifluorometil)benzil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-
 carboxamida;
 (4R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-
 1-(2-(etilamino)-5-metilbenzoil)-4-hidróxi-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-
 piperidínil)carbonil)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-
 (trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-
 piperidínil)carbonil)-N-((1R)-3-hidróxi-1-(4-
 (trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-N-((S)-ciclopropil(4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida;
N-(3-cloro-4-(trifluorometil)benzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;
N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;
(1R,3R,5R)-2-(2-(ciclobutilamino)-5-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
1-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;
1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
N-(4-clorobenzil)-1-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-D-prolinamida;
1-(2-(ciclobutilamino)-5-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida;
1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-N-((1R)-3-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)butil)-D-prolinamida;
1-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((1R)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-D-prolinamida;
N-((S)-3-azetidínil(4-cloro-2,5-difluorofenil)metil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;

N-((1R)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)etil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

1-((3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2-(etilamino)-5-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-(4-cloro-3-fluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)benzoil)-N-((R)-ciclopropil(4-(pentafluoro-lambda~6~-sulfanil)fenil)metil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-5-fluorofenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(3R)-4-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-morfolinacarboxamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)benzoil)-N-(3,5-difluorobenzil)-D-prolinamida;

(4S)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-4-fluoro-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-((1S)-1-(4-clorofenil)-2-hidroxietil)-1-(3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-
 1-(3-(dimetilsulfamoi)benzoil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((cis-3-cianociclobutil)sulfonil)-3-
 piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-
 prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)-3-
 piperidinil)carbonil)-N-(2-metil-4-(trifluorometil)benzil)-
 D-prolinamida;
 (1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-
 (trifluorometil)fenil)metil)-2-(5-(metilsulfonil)-2-(2-
 propilamino)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-
 carboxamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)-3-
 piperidinil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-
 (trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 N-(2-cloro-4-(trifluorometil)benzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-
 1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-
 prolinamida;
 N-(4-cloro-3-fluorobenzil)-1-((3-((3-ciano-1-
 azetidinil)sulfonil)fenil)carbonil)-D-prolinamida;
 (2R)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)-3-
 piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-2-
 piperidinacarboxamida;
 (1R, 3R, 5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-
 oxetanil)metil)-2-(3-(etilsulfonil)benzoil)-2-
 azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)-3-
 piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-
 prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-3-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)butil)-D-prolinamida;
N-((1R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;
N-(4-cloro-2-fluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;
N-((1R)-1-(4-clorofenil)etil)-1-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-D-prolinamida;
1-(((3S)-1-((3-(metilsulfonil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-morfolinil)carbonil)-N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;
(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-metil-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-metilbenzil)-D-prolinamida;
1-(((3R)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-5,5-difluoro-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-5,5-difluoro-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-((1S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-(etilamino)-5-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

((3-(((1R,3R,5R)-3-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexan-2-il)carbonil)fenil)sulfonil)acetato de metila;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(5-(metilsulfonil)-2-(2-propanilamino)benzoil)-D-prolinamida;

1-(((3S,4S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-4-metil-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-fluoro-5-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-N-((1S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida;

(2R)-1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((1S)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-2-piperidinacarboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3-fluoro-4-metilbenzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-2-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;
 (2R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(propilsulfonil)benzoil)-2-piperidinacarboxamida;
 (1R,2R,5S)-3-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-3-azabíciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3,4-diclorobenzil)-D-prolinamida;
 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-(3-(ciclopropilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 (1R)-2-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-2,3-di-hidro-1H-isoíndol-1-carboxamida;
 (1S)-2-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-2,3-di-hidro-1H-isoíndol-1-carboxamida;
 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-((2-hidroxietil)sulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-4,4-difluoro-N-((6-(trifluorometil)-3-piridínil)metil)-D-prolinamida;
 (2R)-1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-2-azepanocarboxamida;

(2S)-1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-2-azepanocarboxamida;

N-((1R)-1-(4-clorofenil)-2-metoxietil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;

N-((1S)-1-(4-clorofenil)-2-metoxietil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2,4-diclorobenzil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-N-(2,3,5-trifluorobenzil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2-((2-metil-2-propanil)amino)-5-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(difluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((1R,4R,6R)-2-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-azabíciclo[2.2.1]hept-6-il)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-D-prolinamida;

N-((1R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-metilbenzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((S)-ciclopropil(4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-(etilamino)-5-metilbenzoil)-D-prolinamida;

(3R)-4-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-3-morfolinacarboxamida;

(4S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-1-(2-(etilamino)-5-metilbenzoil)-4-hidróxi-D-prolinamida;

N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-2-(3-((2-hidroxietil)sulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(2R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-piperidinacarboxamida;

N-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(3-(dimetilsulfamóil)benzoil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(trifluorometil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-morfolínil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((R)-ciclopropil(4-(pentafluoro-lambda~6~-sulfanil)fenil)metil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2-((2-hidroxietil)amino)-5-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-(4-cloro-2-metilbenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;

1-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(difluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;

3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-N-metil-N-((1R)-1-metil-2-oxo-2-(((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)etil)benzamida;

(4R)-1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-4-fluoro-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-1H-pirazol-4-il)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-N-((1R)-1-(3,5-difluorofenil)propil)-D-prolinamida;

(2R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(6-(metilsulfonil)-3-piridínil)carbonil)-2-piperidinacarboxamida;

(4R)-1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-4-hidróxi-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-(3-(trifluorometil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R,3R,5R)-2-(3-(etilsulfonyl)benzoil)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(4S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-3-(3-(metilsulfonyl)benzoil)-1,3-tiazolidina-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-metilbenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonyl)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonyl)fenil)carbonil)-N-((6-(trifluorometil)-3-piridinil)metil)-D-prolinamida;

N-((R)-(4-clorofenil)((2R)-tetra-hidro-2-furanil)metil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonyl)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida & N-((R)-(4-clorofenil)((2S)-tetra-hidro-2-furanil)metil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonyl)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida & N-((S)-(4-clorofenil)((2R)-tetra-hidro-2-furanil)metil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonyl)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida & N-((S)-(4-clorofenil)((2S)-tetra-hidro-2-furanil)metil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonyl)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((4-(etilsulfonyl)-2-piridinil)carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonyl)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1R)-2-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-2-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;
 N-((1R)-1-(4-clorofenil)etil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;
 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((2-(trifluorometil)-5-pirimidínil)metil)-D-prolinamida;
 N-(4-cloro-3-metilbenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;
 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((4-(ciclopropilsulfonil)-2-piridínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-(3-sulfamoilbenzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-metil-5-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 (4S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;
 1-((2-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-4-piridínil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-4,4-difluoro-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-piperazinil)carbonil)-N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-metil-3-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(3-dimetilsulamoil)benzoil)-N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2-(metilamino)-5-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-morfolinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-((1R)-1-(4-clorofenil)etil)-1-(((3S)-1-((3-(metilsulfonil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;

N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-1-(((3S)-1-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;

N-(3-cloro-2-metilbenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3,4,5-trifluorobenzil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-((2-hidroxietil)amino)-5-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-3-metil-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(fluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-N-((1S)-2-hidróxi-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;

(2R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(4-(metilsulfonil)-2-piridínil)carbonil)-2-piperidinacarboxamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((5-(etilsulfonil)-3-piridínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclobutil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-(4-clorobenzil)-1-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-metil-D-prolinamida;

N-(4-clorobenzil)-1-((3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-metil-L-prolinamida;
 (1R, 3R, 5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((5-(ciclopropilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 N-(4-clorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;
 1-(3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)benzoil)-N-((1S)-1-(3,5-difluorofenil)propil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-(((2R)-2-(3-fluorofenil)-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-(((2S)-2-(3-fluorofenil)-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-N-metil-N-((1R)-1-metil-2-oxo-2-(((1S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)etil)benzamida;
 1-((1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-4-fluoro-1,2,5,6-tetra-hidro-3-piridinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 N-((1S)-1-(4-clorofenil)-2-hidroxietil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;
 1-(((3R, 4S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-4-metil-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S,4R)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-4-metil-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((2-(trifluorometil)-4-piridínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((1R,4R,6R)-2-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-azabíciclo[2.2.1]hept-6-il)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(4S)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

N-(4-cloro-3-fluorobenzil)-1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-piperazínil)carbonil)-D-prolinamida;

(3R)-4-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-morfolinacarboxamida;

N-(4-cloro-2-metoxibenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;

(1S,2R,5R)-3-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-3-azabíciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(4-(difluorometil)-2,5-difluorofenil)metil)-2-(3-(etilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-((R)-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-(((2R)-2-(3-bromofenil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-(((2S)-2-(3-bromofenil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-metilbenzil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-fluoro-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida ou 1-(((3R)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-fluoro-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-2-(3-(1-carbamóilciclopropil)benzoil)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(3-dimetilsulamoil)benzoil)-N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-D-prolinamida;
N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-((2-metil-2-propanil)amino)-5-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

N-(4-cloro-2-fluorobenzil)-1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-morfolínil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-N-((1R)-2-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;

1-(((1R,4R,6R)-2-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((1S,4S,6S)-2-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-(3-clorobenzil)-1-((3-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)fenil)carbonil)-D-prolinamida;

N-(2-cloro-4-metilbenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-(((3S)-3-ciano-1-pirrolidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(2R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(3-sulfamoilbenzoil)-2-piperidinacarboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-etinil-3-hidróxi-1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(4-(difluorometil)-2,5-difluorofenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciclopropil-3-hidróxi-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-piperazínil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(4S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((4-(metilsulfonil)-2-piridínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-N-((1S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-N-((1R)-1-(3,5-difluorofenil)etil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2,3-diclorobenzil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2-fluorofenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(2R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-((2R)-1,1,1-trifluoro-2-hidróxi-2-propanil)benzoil)-2-piperidinacarboxamida;

(2R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-((2S)-1,1,1-trifluoro-2-hidróxi-2-propanil)benzoil)-2-piperidinacarboxamida;

(3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-N-((2R)-1-(((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-1-oxo-2-propanil)-N-metil-3-piperidinacarboxamida;

1-(((3S)-1-((3-((4-clorobenzil)óxi)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(ciclopropilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(etilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-(2-metil-2-propanil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-(metilsulfonil)-3-piridínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(6-(metilsulfonil)-3-piridínil)carbonil)-D-prolinamida;

(4R)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-4-fluoro-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 (1R,3R,5R)-2-(2-(etilamino)benzoil)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((5-(metilsulfonil)-3-piridínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 (1R,3R,5R)-2-(3-fluoro-5-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-N-((1S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3,4-difluorobenzil)-D-prolinamida;
 N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(4-(metilsulfonil)-2-piridínil)carbonil)-D-prolinamida;
 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(ciclopropilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;
 N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(3-sulfamoiilbenzoil)-D-prolinamida;
 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((2-(trifluorometil)-4-piridínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-N-metil-N-((1R)-1-metil-2-oxo-2-((4-(trifluorometil)benzil)amino)etil)benzamida;
1-(((3S)-1-((3-(1,2-oxazol-3-il)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-(metilamino)-5-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;
1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-D-prolinamida;
(1R,3R,5R)-2-(5-(ciclobutilamino)-2-metil-4-piridínil)carbonil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((2-(trifluorometil)-4-piridínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;
(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((4-(trifluorometil)-2-piridínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(3-((3,3-dimetil-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclobutil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

(3S)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-3-(trifluorometil)-L-prolinamida;
1-(((3S)-1-((3-(2-fluoroetóxi)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
N-(4-cloro-3-fluorobenzil)-1-(3-((3,3-difluoro-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-D-prolinamida;
1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-piperazinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
(4R)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-4-hidróxi-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
(3R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-3-(trifluorometil)-D-prolinamida;
(3S)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-3-(trifluorometil)-L-prolinamida;
1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1R)-4-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)-D-prolinamida;
1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1S)-4-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)-D-prolinamida;
1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-metilbenzil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)((3R)-5-oxo-3-pirrolidinil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1R)-1-(3,5-difluorofenil)propil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(etilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-fluoro-3-azetidil)benzoil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(difluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-((2-hidroxietil)sulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-cianobenzil)-D-prolinamida;

(4S)-1-(3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)fenil)carbonil)-4-hidróxi-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(trifluorometil)benzoil)-D-prolinamida;

(2R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-piperidinacarboxamida;

N-((1R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)-1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-piperazinil)carbonil)-D-prolinamida;

N-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(3-oxetanil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2,4-dimetilbenzil)-D-prolinamida;

1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-piperazinil)carbonil)-N-(3,4-diclorobenzil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-metóxi-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-((1R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propil)-1-(3-(dimetilsulfamoil)benzoil)-D-prolinamida;

N-((6-cloro-3-piridil)metil)-1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(difluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(4S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-4-fluoro-1-(6-(metilsulfonil)-3-piridínil)carbonil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-2-(3-(1-amino-2-metil-1-oxo-2-propanil)benzoil)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(2R)-N-((1S)-1-(4-clorofenil)etil)-1-((3-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)fenil)carbonil)-2-piperidinacarboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((4-(trifluorometil)-2-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((2-(difluorometil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-((R)-(4-clorofenil)(fenil)metil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida & N-((S)-(4-clorofenil)(fenil)metil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

(4S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-4-fluoro-1-(4-(metilsulfonil)-2-piridinil)carbonil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((2S, 3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-2-metil-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-(3-cloro-4-fluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

(4S)-4-fluoro-N-((R)-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-(difluorometil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-2-(3-(etilsulfonil)benzoil)-N-((R)-3-oxetanil-(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R,3R)-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R,3S)-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S,3R)-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S,3S)-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-(((3S)-1-(metilsulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-3,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2-(metilsulfonil)-4-

piridinil)carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 (4S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-4-fluoro-1-(3-sulfamoylbenzoil)-D-prolinamida;
 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-((2,2,2-trifluoroetil)sulfonyl)benzoil)-D-prolinamida;
 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((5-(trifluorometil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 1-(3-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonyl)fenil)carbonil)-N-(4-ciclopropilbenzil)-D-prolinamida;
 N-(2-cloro-4-fluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonyl)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonyl)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-metilfenil)etil)-D-prolinamida;
 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(3-fluoro-1-(metilsulfonyl)-3-azetidinil)benzoil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonyl)-3-piperidinil)carbonil)-N-(3,5-difluorobenzil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonyl)-3-piperidinil)carbonil)-N-(3-fluoro-2-metilbenzil)-D-prolinamida;
 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((4-(trifluorometil)-2-piridinil)carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-(4-cloro-2-fluorobenzil)-1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-piperazinil)carbonil)-D-prolinamida;
 N-((1R)-1-(4-clorofenil)etil)-1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-morfolínil)carbonil)-D-prolinamida;
 (2R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-2-piperidinacarboxamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida;
 (4R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-metil-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;
 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((2-(ciclopropilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 1-(((3S)-1-((3-(difluorometil)-3-hidróxi-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 N-((1R)-2-(((1R)-1-(4-clorofenil)etil)amino)-1-metil-2-oxoetil)-3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-N-metilbenzamida;
 N-((1R)-2-(((1S)-1-(4-clorofenil)etil)amino)-1-metil-2-oxoetil)-3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-N-metilbenzamida;

(2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-N-((2R)-1-(((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-1-oxo-2-propanil)-N-metil-2-morfolinacarboxamida;

(2R)-N-((R)-ciclopropil(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-piperidinacarboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(3,4-difluorofenil)etil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-(((2R)-2-(2-fluorofenil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-(((2S)-2-(2-fluorofenil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-(4-cloro-3-fluorobenzil)-1-(3-(dimetilsulfamoil)benzoil)-D-prolinamida;

N-((R)-(4-cloro-2-fluorofenil)(3-oxetanil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

N-((1R)-1-(4-clorofenil)-2-hidroxietil)-1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

ácido ((3-(((1R,3R,5R)-3-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexan-2-

il)carbonil)fenil)sulfonil)acético;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-((1S)-1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-metóxi-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(ciclopropilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-(2,2-difluoroetóxi)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(6R)-5-((3-(5-azaespiro[2.3]hex-5-ilsulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida;

N-(3-cloro-5-fluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((2-(metilsulfonil)-4-piridínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(3-(metil(2-propanil)sulfamoil)benzoil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((S)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(1-hidroxíciclopropil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(3S)-N-((2R)-1-(((1R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)amino)-1-oxo-2-propanil)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-N-metil-3-piperidinacarboxamida;

(2R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(2-(metilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-2-piperidinacarboxamida;

1-(((3S)-1-(((3R)-3-ciano-1-pirrolidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4,4-difluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

N-((1R)-1-(2,4-difluorofenil)etil)-1-(((3S)-1-(3-(metilsulfonil)-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

(2R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxietil)benzoil)-2-piperidinacarboxamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-metil-5-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R)-2-((3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-isoquinolinacarboxamida;

(1S)-2-((3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-isoquinolinacarboxamida;

1-(((3S)-1-(3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1R)-1-(2,4-difluorofenil)etil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-2-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(6-(trifluorometil)-3-piridínil)metil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-3-fluoro-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 (3R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-4-(3-(metilsulfonil)benzoil)-3-morfolinacarboxamida;
 1-((3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilsulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 N-((1S)-1-(4-clorofenil)etil)-1-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-D-prolinamida;
 N-((1R)-2-(((1S)-1-(4-clorofenil)etil)amino)-1-metil-2-oxoetil)-3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-N-metilbenzamida;
 N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-1-(((3S)-1-((3-hidróxi-3-(2-propanil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;
 N-(4-cloro-3-(trifluorometil)benzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;
 1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-piperazínil)carbonil)-N-(3-fluoro-4-metilbenzil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3,4-dimetilbenzil)-D-prolinamida;
 N-((1R)-2-((4-clorobenzil)amino)-1-metil-2-oxoetil)-3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-N-metilbenzamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(pentafluorobenzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-(((2R)-2-fenil-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-(((2S)-2-fenil-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1R,2R,5S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-3-(3-sulfamoilbenzoil)-3-azabíciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida;

3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-N-((1R)-2-((3,4-diclorobenzil)amino)-1-metil-2-oxoetil)-N-metilbenzamida;

(4S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-3-(5-(metilsulfonil)-3-piridil)carbonil)-1,3-tiazolidina-4-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-(difluorometóxi)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(2-amino-5-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida;

N-metil-N-((3-(((2R)-2-((4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)-1-pirrolidinil)carbonil)fenil)sulfonil)glicinato de metila;
 (2R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzoil)-2-piperidinacarboxamida;
 (2R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzoil)-2-piperidinacarboxamida;
 (1R,3R,5R)-2-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(5-(trifluorometil)-2-piridinil)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 (1R,3R,5R)-2-(3-(1-carbamoilciclopropil)benzoil)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 1-((3-(5-azaespiro[2.3]hex-5-il)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 (4S)-N-((R)-(4-cloro-2-fluorofenil)(3-oxetanil)metil)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(3-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 (4R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-(difluorometil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

(2R)-1-((3-((*trans*-3-cianociclobutil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((6-(trifluorometil)-3-piridinil)metil)-2-piperidinacarboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(2,3,5-trifluorobenzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((3R)-4,6-difluoro-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((3S)-4,6-difluoro-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(3-metil-5-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(2R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-sulfamoilbenzoil)-2-piperidinacarboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(2,4-difluorobenzil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-(trifluorometil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-metil-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;

(4S)-N-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(3-oxetanil)metil)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-2-(3-cianobenzoil)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-1H-pirrol-1-il)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-1-(3-((3-hidróxi-3-metil-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

1-(3-ciclopropilbenzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida;

1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-3-oxetanil(4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-hidróxi-3-fenil-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-2-(2-acetamidobenzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((5-(trifluorometil)-2-piridínil)metil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((5-(trifluorometil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-3-oxetanil-(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-((5-cloro-1,3-tiazol-2-il)metil)-1-((3-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)fenil)carbonil)-D-prolinamida;

(2R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2,3-di-hidro-1H-pirrol-2-carboxamida;

1-(3-clorobenzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-(trifluorometil)-1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-fluoro-2-metilbenzil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-2-(3-(etilsulfonil)benzoil)-N-((S)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(1-hidroxiciclopropil)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-(etilamino)-2-metil-4-

piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 N-(4-(trifluorometil)benzil)-1-(((3S)-1-(((3S)-3-(trifluorometil)-1-pirrolidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;
 1-(3-((3-hidróxi-3-metil-1-azetidil)sulfonil)benzoil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 1-(3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)benzoil)-N-((1R)-2-hidróxi-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(3-metóxi-4-metilbenzil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1R)-2-metóxi-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1S)-2-metóxi-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;
 (1R, 3R, 5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((2-(etilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(3,5-diclorobenzil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1R)-1-(3,5-difluorofenil)etil)-D-prolinamida;
 (1R, 3R, 5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-((2-(trifluorometil)-4-

piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 (1R,2R,5S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-3-((2-(metilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(2,5-difluorobenzil)-D-prolinamida;
 (1R,3R,5R)-N-((1S,2S)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-hidroxipropil)-2-(3-(etilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 N-(2-clorobenzil)-1-((3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)fenil)carbonil)-D-prolinamida;
 (4R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-4-hidróxi-1-(2-(trifluorometil)-4-piridinil)carbonil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-(3-clorofenil)-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 (4R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-4-hidróxi-1-(2-(trifluorometil)-4-piridinil)carbonil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((2-(trifluorometil)-5-pirimidinil)metil)-D-prolinamida;
 (2R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2,5-di-hidro-1H-pirrol-2-carboxamida;

(2R,4S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-clorofenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-(etilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidil)carbonil)-N-((1S)-2-hidróxi-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((1S,2S)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-hidroxipropil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidil)carbonil)-D-prolinamida;

(1R,2R,5S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-3-(3-(metilsulfonil)benzoil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida;

N-((S)-(4-cloro-3-fluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(3-(dimetilsulfamoil)benzoil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-((4-(trifluorometil)-2-piridil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidil)carbonil)-N-((6-(trifluorometil)-3-piridil)metil)-D-prolinamida;

(4S)-1-(3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)fenil)carbonil)-4-fluoro-N-((1R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-2-(3-(2-ciano-2-propanil)benzoil)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(fluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(2-propanil)benzoil)-D-prolinamida;

(3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-N-metil-N-((1R)-1-metil-2-oxo-2-(((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)etil)-3-piperidinacarboxamida;

(4S)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-fluoro-1-((2-(metilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(2-metóxi-4-metilbenzil)-D-prolinamida;

N-(2-cloro-3-fluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

(2S)-N-((2R)-1-(((1R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)amino)-1-oxo-2-propanil)-4-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-N-metil-2-morfolinacarboxamida;

(2R)-N-((6-cloro-3-piridil)metil)-1-(3-((trans-3-cianociclobutil)sulfonil)fenil)carbonil)-2-piperidinacarboxamida;

N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(2-(metilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(3-fluoro-1-(metilsulfonil)-3-azetidínil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2,3,4,6-tetrafluorobenzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-(4-clorofenóxi)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((cis-3-carbamoilciclobutil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

(4S)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-4-fluoro-N-(3-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-piperazínil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;

N-(3,5-difluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-(metilsulfonil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;

(4S)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-fluoro-1-((5-(metilsulfonil)-3-piridínil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;

(3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-N-metil-N-((1R)-1-metil-2-oxo-2-((4-(trifluorometil)benzil)amino)etil)-3-piperidinacarboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(2,3-dimetilbenzil)-D-prolinamida;

1-((3-(5-azaespiro[2.3]hex-5-ilsulfonil)fenil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(difluorometóxi)benzil)-D-prolinamida;

1-(3-dimetilsulamoil)benzoil)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-fluorobenzil)-D-prolinamida;

N-(3-clorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-fluoro-3-metilbenzil)-D-prolinamida;

N-(2-cloro-5-fluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

N-((1R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1R)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)-D-prolinamida;

N-(3-cloro-5-metilbenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(4-(metilsulfonil)picolinoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-fluoro-3,5-dimetilbenzil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4,4-difluoro-1-(3-sulfamoilbenzoil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-ciclopropilbenzil)-D-prolinamida;

(3R)-4-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(difluorometil)benzil)-3-morfolinacarboxamida;

N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-1-(3-((3-hidróxi-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciclopropil-3-fluoro-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(3-fluoro-1-(3-oxetanilsulfonil)-3-azetidínil)benzoil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-metilfenil)etil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-1-(4-metilfenil)etil)-D-prolinamida;

N-((1R)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)propil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

1-(3-(benzilsulfonil)benzoil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-N-metil-N-((1R)-1-metil-2-oxo-2-((3-(trifluorometil)benzil)amino)etil)benzamida;

(1R,3R,5R)-2-(3-(1-cianociclopropil)benzoil)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3-fluoro-4-metoxibenzil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-2-(5-(ciclopropilamino)-2-metil-4-piridínil)carbonil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(3-(dimetilsulfonil)benzoil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(2R)-1-((3-((*cis*-3-cianociclobutil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((6-(trifluorometil)-3-piridínil)metil)-2-piperidinacarboxamida;

(2R)-1-((3-((*trans*-3-cianociclobutil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((6-(trifluorometil)-3-piridinil)metil)-2-piperidinacarboxamida;

1-(3-((3,3-difluoro-1-azetidil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-((1S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-fluoro-3-fenil-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-fluoro-5-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-hidróxi-3-metil-1-azetidil)sulfonil)benzoil)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-(trifluorometil)-3-fenil-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1S)-1-(3,5-difluorofenil)propil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-((4-fluorofenil)amino)-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-pirrolidinil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((4-ciclopropil-2-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-2-(4-metil-3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 1-(((3S)-1-(((3R)-2-oxo-3-azepanil)sulfamoil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-(((3S)-2-oxo-3-azepanil)sulfamoil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 1-(3-((4-metóxi-1-piperidinil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 (1R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azaespiro[3.3]heptano-1-carboxamida;
 2-(difluorometil)-4-piridinacarboxilato de (3R,5R)-5-(((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)carbamoil)-1-((2-(difluorometil)-4-piridinil)carbonil)-3-pirrolidinila;
 1-(((3S)-1-((3-(4-fluorofenil)-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 (1R,2R,5S)-3-(3-(dimetilsulfamoil)benzoil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida;

N-((R)-(4-cloro-2-fluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-2-((2-(difluorometil)-4-piridinil)carbonil)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(2R)-1-((3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-2,3-di-hidro-1H-indol-2-carboxamida;

(2S)-1-((3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-2,3-di-hidro-1H-indol-2-carboxamida;

1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-((3R)-5-oxo-3-pirrolidinil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciclobutil-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1S, 2R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-3-(3-(metilsulfonil)benzoil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(3-(1-azetidil)sulfonil)benzoil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((6-(trifluorometil)-4-pirimidinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(4S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-4-fluoro-1-(5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-((trifluoroacetil)amino)-1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((6-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-(ciclopropilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-metóxi-1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

2-(trifluorometil)-4-piridinacarboxilato de (3R,5R)-5-(((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)carbamoil)-1-((2-(trifluorometil)-4-piridinil)carbonil)-3-pirrolidinila;

(4S)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-4-fluoro-N-((1R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((2-(trifluorometil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3-fluorobenzil)-D-prolinamida;
 (1R, 3R, 5R)-2-(3-(1-amino-2-metil-1-oxo-2-propanil)benzoil)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3-fluoro-5-metilbenzil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-(metilsulfonil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((5-(trifluorometil)-2-piridínil)metil)-D-prolinamida;
 (1R, 3R, 5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((2-(trifluorometil)-4-pirimidínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 (4R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-1-(2-(difluorometil)-4-piridínil)carbonil)-4-hidróxi-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((4R)-3,4-di-hidro-2H-cromen-4-il)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((4S)-3,4-di-hidro-2H-cromen-4-il)-D-prolinamida;
 1-(((1R, 4S, 5R)-2-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hex-4-il)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((1S,4R,5S)-2-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-azabícclo[3.1.0]hex-4-il)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((2-(2-propanil)-4-píridínil)carbonil)-2-azabícclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((6-(metilsulfonil)-3-píridínil)carbonil)-D-prolinamida;
 (4R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidróxi-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;
 1-((3-((*cis*-3-cianociclobutil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((6-(trifluorometil)-3-píridínil)metil)-D-prolinamida;
 1-((3-((*trans*-3-cianociclobutil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((6-(trifluorometil)-3-píridínil)metil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(5-fluoro-2-metilbenzil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-etil-3-hidróxi-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 (4S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-4-fluoro-1-(2-(metilsulfonil)-4-píridínil)carbonil)-D-prolinamida;
 N-((1R)-1-(4-clorofenil)etil)-1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-piperazínil)carbonil)-D-prolinamida;
 (1R,2R,5S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-3-((5-(metilsulfonil)-3-

piridinil)carbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida;
 (1R, 3R, 5R)-N-((1R)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(etilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 1-(((3R)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-fluoro-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida ou 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-fluoro-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((3-fluoro-5-(trifluorometil)-2-piridinil)metil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(2,3-difluorobenzil)-D-prolinamida;
 1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-2-morfolinil)carbonil)-N-(3,5-difluorobenzil)-D-prolinamida;
cis-3-(((3S)-3-(((2R)-2-((4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-piperidinil)sulfonil)ciclobutanocarboxilato de metila;
trans-3-(((3S)-3-(((2R)-2-((4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-piperidinil)sulfonil)ciclobutanocarboxilato de metila;
 (1R, 3R, 5R)-N-((S)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)((3R)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 1-(3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)benzoil)-N-((5-metil-2-piridinil)metil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-
 1-(2-(etilamino)benzoil)-D-prolinamida;
 (1R,3R,5R)-2-(3-(etilsulfonil)benzoil)-N-((S)-(1-
 hidroxiciclobutil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-
 azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-
 1-(3-(2,2,2-trifluoro-1,1-di-hidroxietil)benzoil)-D-
 prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-
 piperidinil)carbonil)-N-((1R)-1-(2,5-difluorofenil)-2,2-
 difluoroetil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-
 piperidinil)carbonil)-N-((1S)-1-(2,5-difluorofenil)-2,2-
 difluoroetil)-D-prolinamida;
 (2R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-
 (trifluorometil)fenil)metil)-4,4-difluoro-1-(3-
 (metilsulfonil)benzoil)-2-piperidinacarboxamida & (2S)-N-
 ((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-
 4,4-difluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-
 piperidinacarboxamida;
 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-
 1-((4-(metilsulfonil)-2-piridinil)carbonil)-D-prolinamida;
 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-
 oxetanil)metil)-2-((5-(trifluorometil)-3-
 piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-
 carboxamida;
 (4S)-4-fluoro-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-
 oxetanil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((6-(trifluorometil)-2-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(3-ciclobutilbenzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida;

(4S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-fluoro-1-(3-sulfamoilbenzoil)-D-prolinamida;

N-(3-cloro-5-(trifluorometil)benzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(3-(1-carbamoilciclopropil)benzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((1R)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-(trifluorometóxi)-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-(pentilóxi)-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(3R)-4-((3-(5-azaespiro[2.3]hex-5-ilsulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-3-morfolinacarboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-(metilsulfonil)-3-

piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3R)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-cianofenil)etil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-((5-((2-hidroxietil)amino)-2-metil-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(2R)-1-(3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-2-azetidinacarboxamida;

(4R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-3-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-oxo-1,3-oxazolidina-4-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-metil-3-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-((2-hidroxietil)amino)-2-metil-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(4S)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-3-oxetanil(4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-

hidroxietil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-(metilsulfonyl)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-(5-cloro-2-fluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonyl)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(2-(3-ciano-1-azetidil)-5-(metilsulfonyl)benzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonyl)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-cianobenzil)-D-prolinamida;

(3R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-(3-(metilsulfonyl)benzoil)-3-tiomorfolinacarboxamida;

(3S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-(3-(metilsulfonyl)benzoil)-3-tiomorfolinacarboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-etóxi-5-(metilsulfonyl)benzoil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((4-etil-2-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)benzoil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)benzoil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil) sulfonil)-3-piperidinil) carbonil)-N-(2-fluoro-4-metoxibenzil)-D-prolinamida;

N-((R)-3-azetidil(4-cloro-2,5-difluorofenil)metil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil) sulfonil)-3-piperidinil) carbonil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((S)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(1-hidroxiciclopropil)metil)-2-(3-(metil sulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(3-(((3R)-3-hidróxi-1-pirrolidinil) sulfonil)fenil) carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(3-(((3S)-3-hidróxi-1-pirrolidinil) sulfonil)fenil) carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil) sulfonil)-3-piperidinil) carbonil)-N-((1R)-2-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-1H-imidazol-1-il)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2,6-difluoro-3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

1-(3-(dietilsulfamoil)benzoil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-((7S)-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-fluoro-5-sulfamoilbenzoil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((5-(metilsulfonil)-2-tiofenil)carbonil)-D-prolinamida;

1-((3-(dimetilsulfamoil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((6-(metilsulfonil)-3-piridínil)carbonil)-D-prolinamida;

N-((S)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((6-(metilsulfonil)-3-piridínil)carbonil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-ciano-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-metilbenzil)-D-prolinamida;

(1R,2R,5S)-3-(3-(dimetilsulfamoil)benzoil)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-azabíciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((4-(trifluorometil)-2-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-(2-clorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)((3R)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(3R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-(3-(metilsulfonil)benzoil)-3-morfolinacarboxamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(3-fluoro-3-oxetanil)benzoil)-D-prolinamida;

(2R)-N-((R)-ciclopropil(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-piperidinacarboxamida;

N-((3R)-4-cloro-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida & N-((3S)-4-cloro-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-(4-piridinilóxi)-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(4S)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-4-hidróxi-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-1H-pirazol-1-il)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-(2-cloro-3-metoxibenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(dimetilamino)benzoil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-D-prolinamida;

(5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-5-metil-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((*trans*-3-cianociclobutil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

(3R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-3-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-D-prolinamida;
N-(3-cloro-4-metoxibenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;
1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-fluoro-3-metilfenil)etil)-D-prolinamida;
1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-1-(4-fluoro-3-metilfenil)etil)-D-prolinamida;
(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((4-ciclopropil-2-piridínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(difluorometóxi)fenil)etil)-D-prolinamida;
1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-1-(4-(difluorometóxi)fenil)etil)-D-prolinamida;
1-((3-(5-azaespiro[2.3]hex-5-ilsulfonil)fenil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-clorofenil)etil)-D-prolinamida;
(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-1-(((3S)-1-((3-hidróxi-3-metil-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;

(1S, 3R, 5S)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(4S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-fluoro-1-(3-(3-fluoro-3-oxetanil)benzoil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((4-metil-2-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((1S, 2S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxipropil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-metóxi-5-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((2,6-dimetil-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(3-(1-cianociclopropil)benzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((2-(difluorometil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(2-fluoro-3-metilbenzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-fluoro-6-metilbenzil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-2-(3-benzoilbenzoil)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azaespiro[3.3]heptano-1-carboxamida;

(1S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azaespiro[3.3]heptano-1-carboxamida;

N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-1-(((3S)-1-((3-hidróxi-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-2-((5-ciclopropil-3-piridínil)carbonil)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2-metóxi-5-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-((6-cloro-3-piridínil)metil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-metóxi-2-metilbenzil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((6-(trifluorometil)-2-

piridinil)carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-5-metil-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-L-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-(4-cloro-2,5-difluorobenzil)-2-(3-(etilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-(5-cloro-2-metilbenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

(4R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

(2R)-N-((6-cloro-3-piridil)metil)-1-((3-((*cis*-3-cianociclobutil)sulfonil)fenil)carbonil)-2-piperidinacarboxamida;

(2R)-N-((6-cloro-3-piridil)metil)-1-((3-((*trans*-3-cianociclobutil)sulfonil)fenil)carbonil)-2-piperidinacarboxamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((2-metil-4-piridinil)carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1R)-5-fluoro-6-metóxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1S)-5-fluoro-6-metóxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2,3,5,6-tetrafluorobenzil)-D-prolinamida;

(4S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-metil-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-metoxifenil)propil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-1-(4-metoxifenil)propil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((trans-3-carbamoilciclobutil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-N-((1R)-2,2-dimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((5-(metilsulfonil)-3-piridínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-((1S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propil)-1-(3-(dimetilsulfamoil)benzoil)-D-prolinamida;

N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-hidróxi-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil)etil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-1-(4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil)etil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(5-fluoro-2-metoxifenil)etil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-1-(5-fluoro-2-metoxifenil)etil)-D-prolinamida;

N-((1S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-1-(3-(dimetilsulfamoil)benzoil)-D-prolinamida;

1-((3-(5-azaespiro[2.3]hex-5-il)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((1R)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-D-prolinamida;

N-((1R)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)etil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((2-(metilsulfonil)-4-piridínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(4R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-4-hidróxi-1-(5-(trifluorometil)-3-piridínil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(((2R)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-1-metil-2-piperazínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidíní)sulfonil)-1-metil-2-piperazinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((4-etil-2-piridinil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(4R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-4-hidróxi-1-(5-(trifluorometil)-3-piridinil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidíní)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(2-fluoro-5-metilbenzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidíní)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(3-metilbenzil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidíní)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((5-(trifluorometil)-2-piridinil)metil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((1,1-dióxido-3-tietanil)sulfamóil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(2R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-metóxi-5-(metilsulfonil)benzoil)-2-piperidinacarboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-(2-(2-metil-2-propanil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-pirrolidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(3-(metóxi(metil)sulfamóil)benzóil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1S,3R,5S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((5-(metilsulfonil)-3-piridínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2,5-diclorobenzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-fluoro-2-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(2R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1-benzotiofen-6-il)carbonil)-2-piperidinacarboxamida;

1-(((3S)-1-(1-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((6-(trifluorometil)-2-piridínil)metil)-D-prolinamida;

(4S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-(difluorometil)-1-(3-(metilsulfonil)benzóil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((3R)-5-(trifluorometil)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il)-D-prolinamida & 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-

((3S)-5-(trifluorometil)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((4-metil-2-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(2-fluoro-6-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-(2-cloro-5-metilbenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;
(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((4-etil-2-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-D-prolinamida;
N-(4-cloro-3-fluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-hidróxi-3-metil-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-(3-oxetanilsulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((2-(metilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-metil-5-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((6-(trifluorometil)-2-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-hidróxi-3-metil-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-hidróxi-3-metil-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida;

N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-1-(((3S)-1-((3-hidróxi-3-metil-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

(2S)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metil-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azetidínacarboxamida;

(3R)-2-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-1,2,3,4-tetra-hidro-3-isoquinolinacarboxamida;

(3S)-2-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-1,2,3,4-tetra-hidro-3-isoquinolinacarboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-metóxi-3-metilbenzil)-D-prolinamida;

N-((S)-(3-fluoro-3-oxetanil)(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((2-(metilsulfonil)-4-piridínil)carbonil)-D-prolinamida;
(1R,3R,5R)-N-((S)-(3-fluoro-3-oxetanil)(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
(2R)-1-((3-(dimetilsulfamoil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-2-piperidínacarboxamida;
(2S)-1-((3-(dimetilsulfamoil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-2-piperidínacarboxamida;
1-(3-dimetilsulamoil)benzoil)-N-((1S)-2-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;
1-(((3S)-1-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-(trifluorometil)-3-piridínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3-fluoro-5-metoxibenzil)-D-prolinamida;
(4R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-(difluorometil)-1-((5-(metilsulfonil)-3-piridínil)carbonil)-D-prolinamida;

(4S)-4-fluoro-1-(((3S)-1-((3-hidróxi-3-metil-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-fluorobenzil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((S)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)((3S)-5-oxo-3-pirrolidínil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((2-(ciclopropilsulfonil)-4-piridínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(2-cloro-5-sulfamoilbenzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(3-metil-3-oxetanil)benzoil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-((metoxiacetil)amino)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(4R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-metil-3-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-oxo-4-imidazolidinacarboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3,5-difluorobenzil)-L-prolinamida;
(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((5-metil-3-piridínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
(4R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-metil-3-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-oxo-4-imidazolidinacarboxamida;
(4S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-metil-3-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-oxo-4-imidazolidinacarboxamida;
1-(((3S)-1-(((2R)-2-(4-clorofenil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
1-(((3S)-1-(((2S)-2-(4-clorofenil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(2-(difluorometóxi)-4-fluorofenil)etil)-D-prolinamida;
1-(((3S)-1-((3-(4-clorobenzil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(5-fluoro-2-metoxibenzil)-D-prolinamida;
1-(3-cianobenzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((4-metil-2-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3,3-difluoro-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(1-(metilsulfonil)-3-azetidil)benzoil)-D-prolinamida;

N-((7R)-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

N-((7S)-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

(4S)-4-fluoro-N-((S)-(3-fluoro-3-oxetanil)(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-(2-piridinil)-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-etóxi-3-fluorobenzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(2,6-dimetilbenzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-((ciclopropilcarbonil)amino)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((4R)-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-4-isoquinolínil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((4S)-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-4-isoquinolínil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-(dimetilcarbamoil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((4-ciclopropil-2-piridínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-metil-5-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-metilbenzoil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-metil-5-sulfamoilbenzoil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((2-metil-4-piridínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-2-((4-ciclopropil-2-piridinil)carbonil)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-(2-cloro-6-fluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-(((2R)-2-benzil-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-(((2S)-2-benzil-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-N-metil-N-((1R)-1-metil-2-oxo-2-((2-(trifluorometil)-4-piridinil)metil)amino)etil)benzamida;

(4S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-4-hidróxi-1-(2-(trifluorometil)-4-piridinil)carbonil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-(((2S)-4-(metilsulfonil)-2-piperazinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((5-(trifluorometil)-2-pirimidinil)metil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(3-tiofenil)benzoil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanyl)metil)-2-(4-metil-3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(2,4-difluorofenil)(3-oxetanyl)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-fluorofenil)etil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidil)carbonil)-N-((1S)-1-(4-fluorofenil)etil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-hidróxi-3-metil-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1S, 3R, 5S)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((2-(metilsulfonil)-4-piridil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(2S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azetidilacarboxamida;
N-((1R)-1-(4-clorofenil)-2-hidroxietil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-terc-butóxi-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-pentil-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((2-metil-4-piridínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(1H-pirazol-4-il)benzoil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2-fluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((2-(2-metil-2-propanil)-4-piridínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-((3R)-tetra-hidro-3-furanil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-((3S)-tetra-hidro-3-furanil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-2,2-dimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(5-metil-2-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-N-((1R)-5-(trifluorometil)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((6-hidróxi-6-(trifluorometil)-2-azaespiro[3.3]hept-2-il)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-(dimetilsulfamoil-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(1H-pirazol-3-il)benzoil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(2-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-metoxifenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-(2-(2-propanil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 1-(3-(metil(2-propin-1-il)sulfamoil)benzoil)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-(((6R)-6-hidróxi-2-azaespiro[3.4]oct-2-il)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 1-(((3S)-1-(((6S)-6-hidróxi-2-azaespiro[3.4]oct-2-il)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 (1R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-1-carboxamida;
 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-(3-(S-metilsulfonimidoil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((1R)-5-cloro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-((ciclobutilcarbonil)amino)-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-2-(2-aminobenzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(3R)-N-((R)-ciclopropil(4-(trifluorometil)fenil)metil)-3-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((1S, 2R)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-hidroxipropil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-benzil-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(*cis*-3-(trifluorometil)ciclobutil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(*trans*-3-(trifluorometil)ciclobutil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-fluoro-3-(trifluorometil)-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((2-(metilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-D-prolinamida;

N-((S)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((2-(metilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-D-prolinamida;

(1S, 3R, 5S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidil)carbonil)-N-((1R)-1-(2,3-difluorofenil)etil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidil)carbonil)-N-((1S)-1-(2,3-difluorofenil)etil)-D-prolinamida;

N-((3-(((2R)-2-((4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)-1-pirrolidil)carbonil)fenil)sulfonil)glicinato de metila;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidil)carbonil)-N-(2,5-dimetilbenzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3R)-tetra-hidro-3-furanilsulfonil)-3-piperidil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3S)-tetra-hidro-3-furanilsulfonil)-3-piperidil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(2R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-3,3-difluoro-1-((5-(metilsulfonil)-3-piridil)carbonil)-2-azetidincarboxamida;

(2S)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-3,3-difluoro-1-((5-(metilsulfonil)-3-piridil)carbonil)-2-azetidincarboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-(((2R)-2-metil-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-(((2S)-2-metil-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-(5-cloro-2-metoxibenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;

N-(4-(trifluorometil)benzil)-1-(((3S)-1-((3-(3-(trifluorometil)fenil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida;

N-((1R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3,3-difluoro-1-pirrolidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)sulfamoil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

trans-3-(((3S)-3-(((2R)-2-(4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)-1-pirrolidínil)carbonil)-1-piperidínil)sulfonil)ciclobutanocarboxilato de metila;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-D-prolinamida;

1-(2-cloro-4-fluoro-5-sulfamoylbenzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida;

3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-N-metil-N-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((4-(trifluorometil)benzil)amino)etil)benzamida;

(1S,3R,5S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((2-(metilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-(ciclobutilsulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(3-(difluorometóxi)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-(acetilamino)-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((4R)-6-metóxi-3,4-di-hidro-2H-cromen-4-il)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-metoxibenzoil)-D-prolinamida;

1-(3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((1R)-1-feniletil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-2-((4-etil-2-piridinil)carbonil)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-(2,2,2-trifluoroetil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-(metoximetil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-((6-(trifluorometil)-2-piridínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-piperazínil)carbonil)-N-(3,5-diclorobenzil)-D-prolinamida;

(5S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-5-metil-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

(4S)-N-((R)-ciclopropil(3-fluoro-4-metilfenil)metil)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

1-(3-(etilsulfonil)benzoil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(2-hidróxi-2-propanil)benzoil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((2-(metilsulfonil)-4-piridínil)carbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(3-(1-acetil-3-fluoro-3-azetidínil)benzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-metil-3-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(2R)-1-((3-((3,3-difluoro-1-azetidil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((6-(trifluorometil)-3-piridinil)metil)-2-piperidinacarboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1R, 2R)-2-(trifluorometil)ciclobutil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1R, 2S)-2-(trifluorometil)ciclobutil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1S, 2R)-2-(trifluorometil)ciclobutil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1S, 2S)-2-(trifluorometil)ciclobutil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-(1-azaespiro[3.3]hept-1-ilsulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

(1R, 3S, 5R)-2-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-((S)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(dimetilsulfamoil)benzoil)-D-prolinamida;

N-((1S)-1-(4-clorofenil)etil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(2-metoxifenil)propil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-1-(2-metoxifenil)propil)-D-prolinamida;

1-(4-amino-3-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida;

1-(((3S)-1-((1-acetil-3-azetidínil)sulfamóil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;

N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;
(1R, 3R, 5R)-2-(2-metóxi-5-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-3-oxetanil-(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((5-(metilsulfonil)-3-piridínil)carbonil)-D-prolinamida;
N-((S)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((5-(metilsulfonil)-3-piridínil)carbonil)-D-prolinamida;
(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(3-fluoro-4-metilfenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((S)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-fluoro-oxetan-3-il)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-2-(2-amino-5-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2-(hidroxiamino)-5-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(2-metóxi-isonicotinoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((S)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,2-difluoroetil)-2-(5-(metilsulfonil)nicotinoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(3-(2-hidroxipropan-2-il)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(5-metil-1H-indazol-7-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-2-(5-cloro-1H-indazol-7-carbonil)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(5-(1-hidroxietil)-2-metilisonicotinoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(3,4-dimetilisoxazol-5-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(3-(trifluorometil)isoxazol-5-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)((1s, 3S)-3-hidroxiciclobutil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;

(R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)((1r, 3R)-3-hidroxiciclobutil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)((1r, 3R)-3-hidróxi-3-

metilciclobutil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-
 azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 (1R, 3R, 5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-
 (trifluorometil)fenil)((1S, 3S)-3-hidroxyciclobutil)metil)-
 2-(2-(difluorometil)isonicotinoil)-2-
 azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 (1R, 3R, 5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-
 (trifluorometil)fenil)((1R, 3R)-3-hidroxyciclobutil)metil)-
 2-(2-(difluorometil)isonicotinoil)-2-
 azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 (1R, 3R, 5R)-N-((S)-(2,5-difluoro-4-
 (trifluorometil)fenil)((R)-5-oxopirrolidin-3-il)metil)-2-
 (2-(trifluorometil)isonicotinoil)-2-
 azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 (1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-
 (trifluorometóxi)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-
 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida; e
 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-
 piperidínil)carbonil)-N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-
 D-prolinamida ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

[0049] Em uma décima nona modalidade, a invenção proporciona um composto como recitado na Tabela B ou um seu sal farmacêuticamente aceitável:

TABELA B

(1R, 3R, 5R)-2-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-
 piperidínil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-
 (trifluorometil)benzil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-
 carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2-(etilamino)-5-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-(3-(ciclopropilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(trifluorometil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R,3R,5R)-2-(3-(etilsulfonil)benzoil)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-(3-sulfamoilbenzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(4S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;
 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclobutil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((5-(ciclopropilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 (4S)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;
 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-2-piperazinil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida;
 (4S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;
 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(ciclopropilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(4S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-4-fluoro-1-(6-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((2-(metilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((5-(trifluorometil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(3,5-difluorobenzil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((S)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(1-hidroxicciclopropil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4,4-difluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

(1R,2R,5S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-3-(3-sulfamoilbenzoil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-D-prolinamida;

(R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;

(2R,4S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;

(1R,3R,5R)-N-((1S,2S)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-hidroxipropil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R,2R,5S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-3-(3-(metilsulfonil)benzoil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida;

(4S)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-fluoro-1-((5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-D-prolinamida;

(4S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-4-fluoro-1-(5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-D-prolinamida;

(1R,2R,5S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-3-((5-(metilsulfonil)-3-

piridinil)carbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida; e

(1S, 3R, 5S)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

[0050] Em uma vigésima modalidade, a invenção proporciona um composto como recitado na Tabela C ou um seu sal farmacologicamente aceitável:

TABELA C

N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((5-(ciclopropilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(4S)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(4S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((2-(metilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;

(R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;

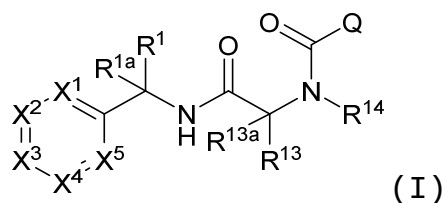
(2R, 4S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;

(4S)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-fluoro-1-((5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-D-prolinamida; e

(4S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-4-fluoro-1-(5-(metilsulfonyl)-3-piridinil)carbonil)-D-prolinamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

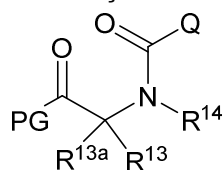
[0051] Em modalidades adicionais são proporcionados aqui compostos como divulgados aqui na forma de um sal farmaceuticamente aceitável.

[0052] Em uma modalidade adicional, a invenção proporciona métodos de preparação de compostos da fórmula I ou uma sua subfórmula.



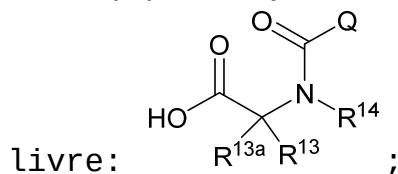
Compreendendo o método os passos sintéticos de:

(a) Acoplamento de aminoácido protegido, com ácido carboxílico, Q-CO₂H, sob condições conducentes à formação de ligação de amida para gerar o intermediário:

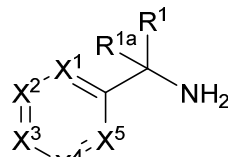


em que PG representa um grupo protetor de ácido carboxílico estável nas condições de reação de acoplamento de amida;

(b) Remoção do grupo protetor, PG, para gerar ácido

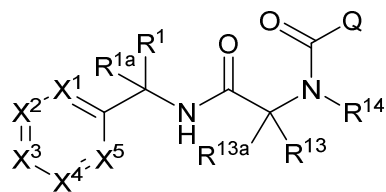


(c) Acoplamento do ácido carboxílico gerado no passo



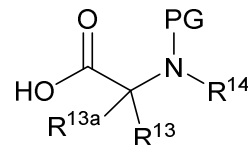
(b) com uma amina primária, , sob condições conducentes à formação de ligação de amida para gerar o composto da fórmula (I), em que as variáveis Q, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, R¹, R^{1a}, R¹³, R^{13a} e R¹⁴ têm as definições proporcionadas na primeira modalidade.

[0053] Em uma modalidade adicional, a invenção proporciona métodos de preparação de compostos da fórmula I ou uma sua subfórmula.

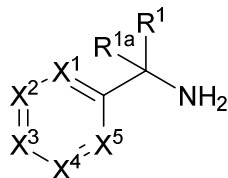


(I)

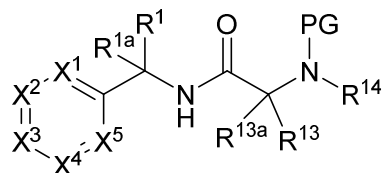
Compreendendo o método os passos sintéticos de:



(a) Acoplamento de aminoácido protegido,

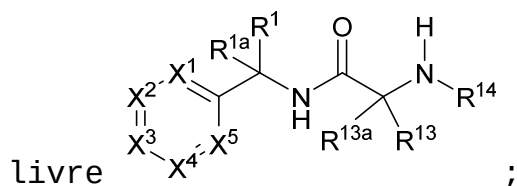


com amina primária sob condições conducentes à formação de ligação de amida para gerar o intermediário:



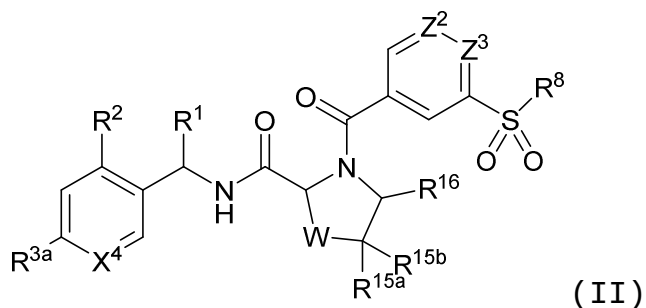
em que PG representa um grupo protetor de amida estável nas condições de reação de acoplamento de amida;

(b) Remoção do grupo protetor, PG, para gerar amina



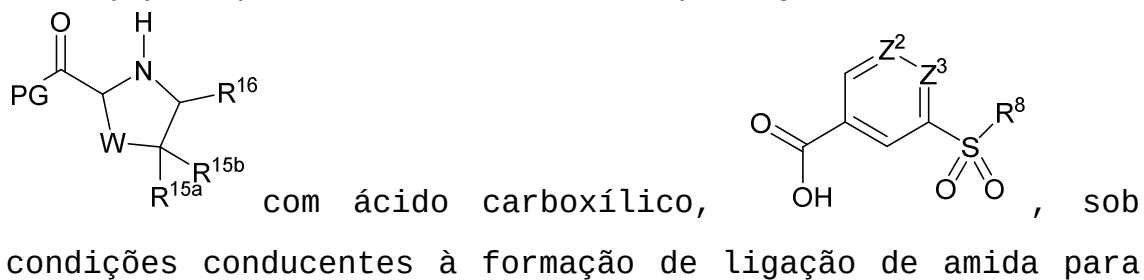
(c) Acoplamento da amina gerada no passo (b) com um ácido carboxílico, Q-CO₂H, sob condições conducentes à formação de ligação de amida para gerar o composto da fórmula (I), em que as variáveis Q, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, R¹, R^{1a}, R¹³, R^{13a} e R¹⁴ têm as definições proporcionadas na primeira modalidade.

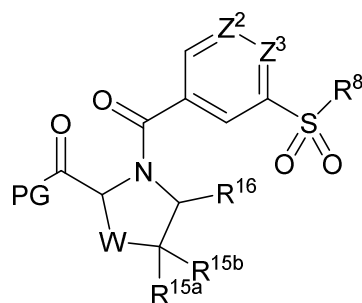
[0054] Em uma modalidade adicional, a invenção proporciona outros métodos de preparação dos compostos da décima quinta modalidade, p.ex., compostos da fórmula II ou uma sua subfórmula.



Compreendendo o método os passos sintéticos de:

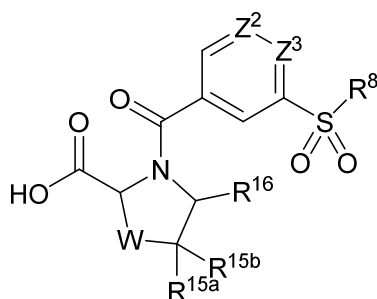
(a) Acoplamento de aminoácido protegido,





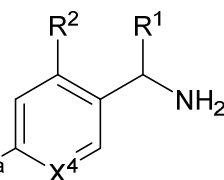
gerar o intermediário: , em que PG representa um grupo protetor de ácido carboxílico estável nas condições de reação de acoplamento de amida;

(b) Remoção do grupo protetor, PG, para gerar ácido



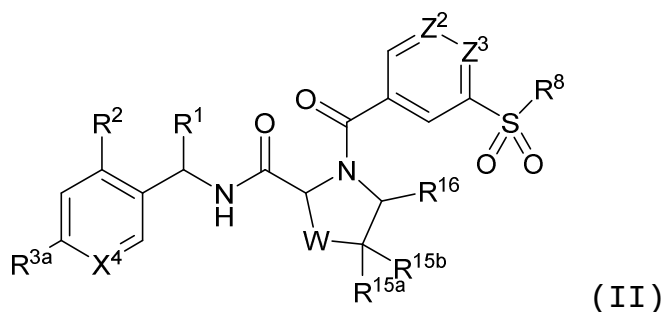
livre: ;

(c) Acoplamento do ácido carboxílico gerado no passo



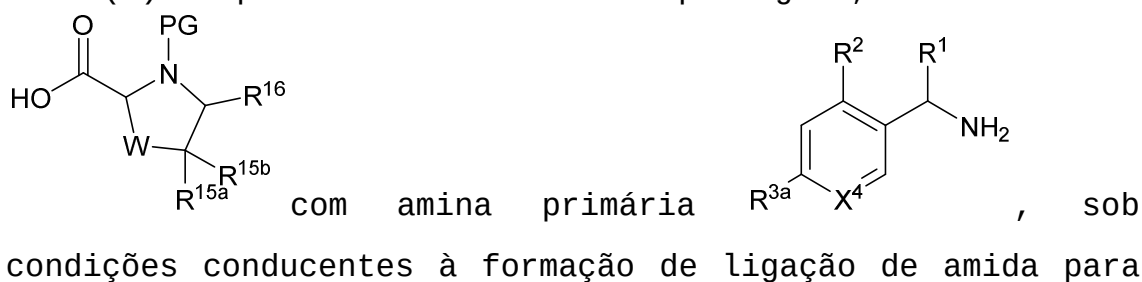
(b) com uma amina primária, , sob condições conducentes à formação de ligação de amida para gerar o composto da Fórmula (II), em que as variáveis W, X⁴, Z², Z³, R¹, R², R³ᵃ, R⁸, R¹⁵ᵃ, R¹⁵ᵇ e R¹⁶ têm as definições proporcionadas na décima quinta modalidade.

[0055] Em uma modalidade adicional, a invenção proporciona métodos de preparação de compostos da fórmula II ou uma sua subfórmula.



Compreendendo o método os passos sintéticos de:

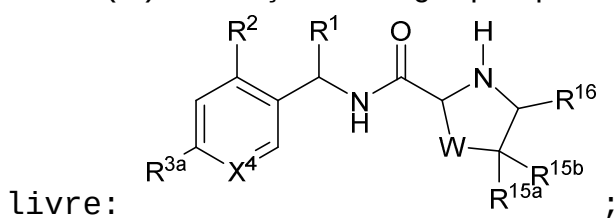
(a) Acoplamento de aminoácido protegido,



gerar o intermediário:

em que PG representa um grupo protetor de amida estável nas condições de reação de acoplamento de amida;

(b) Remoção do grupo protetor, PG, para gerar amina



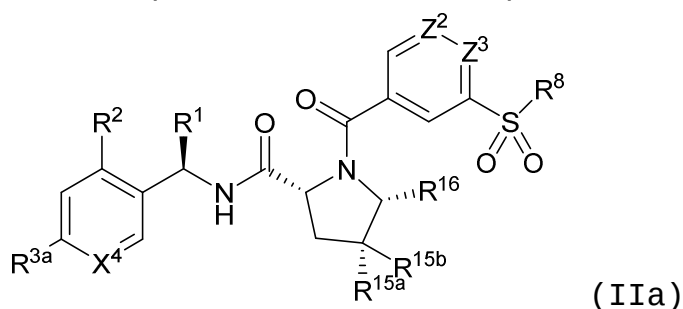
(c) Acoplamento da amina gerada no passo (b) com um

ácido carboxílico,

sob condições conducentes à formação de ligação de amida para gerar o composto da fórmula (I), em que as variáveis W, X⁴, Z², Z³, R¹, R², R³ᵃ,

R^8 , R^{15a} , R^{15b} e R^{16} têm as definições proporcionadas na décima quinta modalidade.

[0056] Em uma modalidade adicional, a invenção proporciona outros métodos de preparação dos compostos da décima quinta modalidade, p.ex., compostos da fórmula IIa.



compreendendo o método os passos sintéticos de:

(a) Acoplamento de aminoácido protegido,

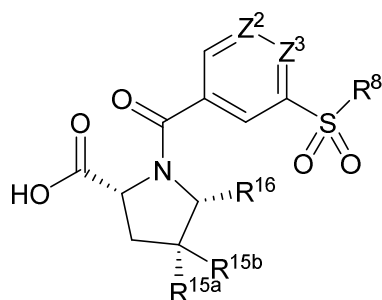
com ácido carboxílico,

, sob condições conducentes à formação de ligação de amida para

gerar o intermediário:

, em que PG representa um grupo protetor de ácido carboxílico estável nas condições de reação de acoplamento de amida;

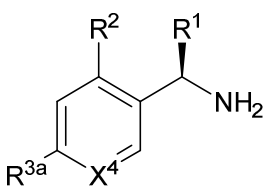
(b) Remoção do grupo protetor, PG, para gerar ácido



livre:

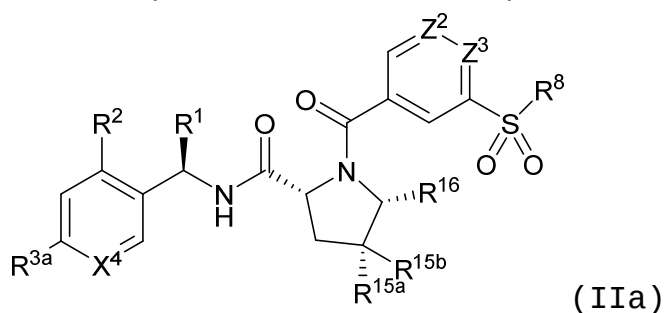
;

(c) Acoplamento do ácido carboxílico gerado no passo



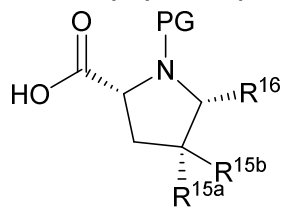
(b) com uma amina primária, , sob condições conducentes à formação de ligação de amida para gerar o composto da Fórmula (IIa), em que as variáveis X^4 , Z^2 , Z^3 , R^1 , R^2 , R^{3a} , R^8 , R^{15a} , R^{15b} e R^{16} têm as definições proporcionadas na décima quinta modalidade.

[0057] Em uma modalidade adicional, a invenção proporciona outros métodos de preparação dos compostos da décima quinta modalidade, p.ex., compostos da fórmula IIa.

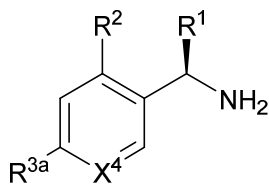


Compreendendo o método os passos sintéticos de:

(a) Acoplamento de aminoácido protegido,

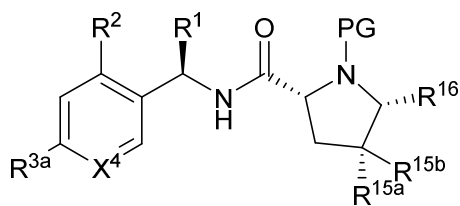


com amina,



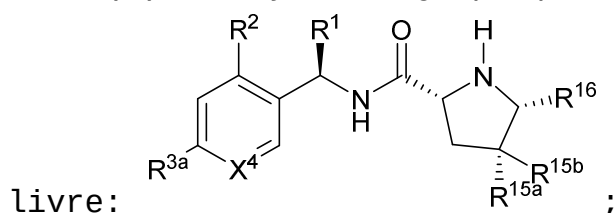
, sob condições

conducentes à formação de ligação de amida para gerar o



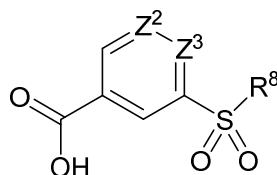
intermediário: , em que PG representa um grupo protetor de ácido carboxílico estável nas condições de reação de acoplamento de amida;

(b) Remoção do grupo protetor, PG, para gerar ácido



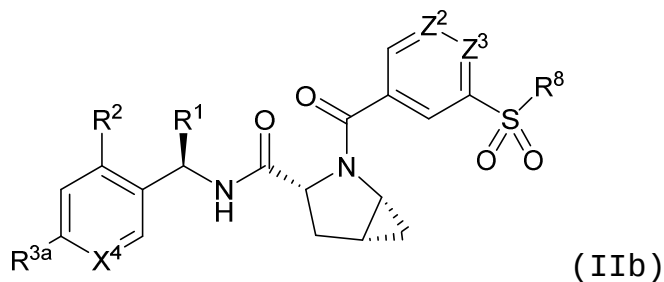
livre:

(c) Acoplamento do ácido carboxílico gerado no passo



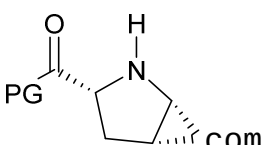
(b) com uma amina primária, , sob condições conducentes à formação de ligação de amida para gerar o composto da Fórmula (IIa), em que as variáveis X⁴, Z², Z³, R¹, R², R³ᵃ, R⁸, R¹⁵ᵃ, R¹⁵ᵇ e R¹⁶ têm as definições proporcionadas na décima quinta modalidade.

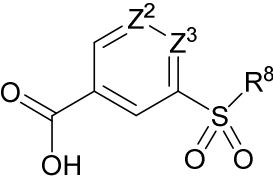
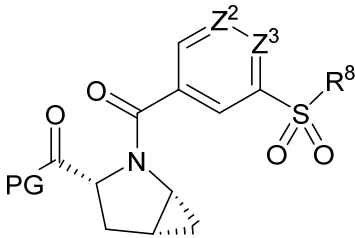
[0058] Em uma modalidade adicional, a invenção proporciona outros métodos de preparação dos compostos da décima quinta modalidade, p.ex., compostos da fórmula IIb.

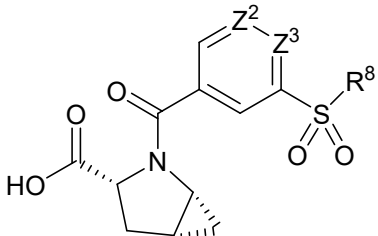


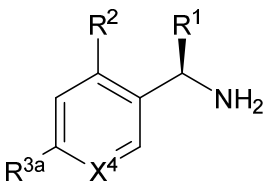
(IIb)

Compreendendo o método os passos sintéticos de:

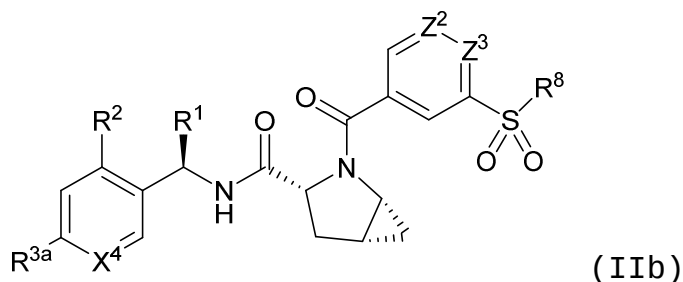
(a) Acoplamento de aminoácido protegido,  com

ácido carboxílico, , sob condições conducentes à formação de ligação de amida para gerar o intermediário: , em que PG representa um grupo protetor de ácido carboxílico estável nas condições de reação de acoplamento de amida;

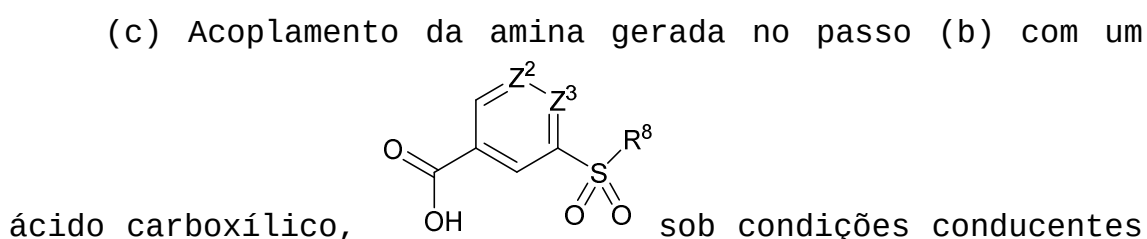
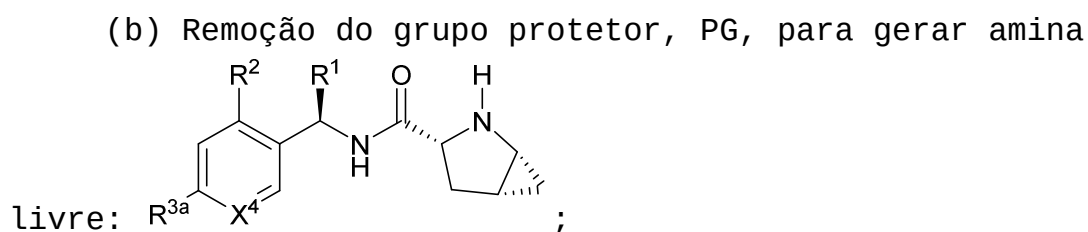
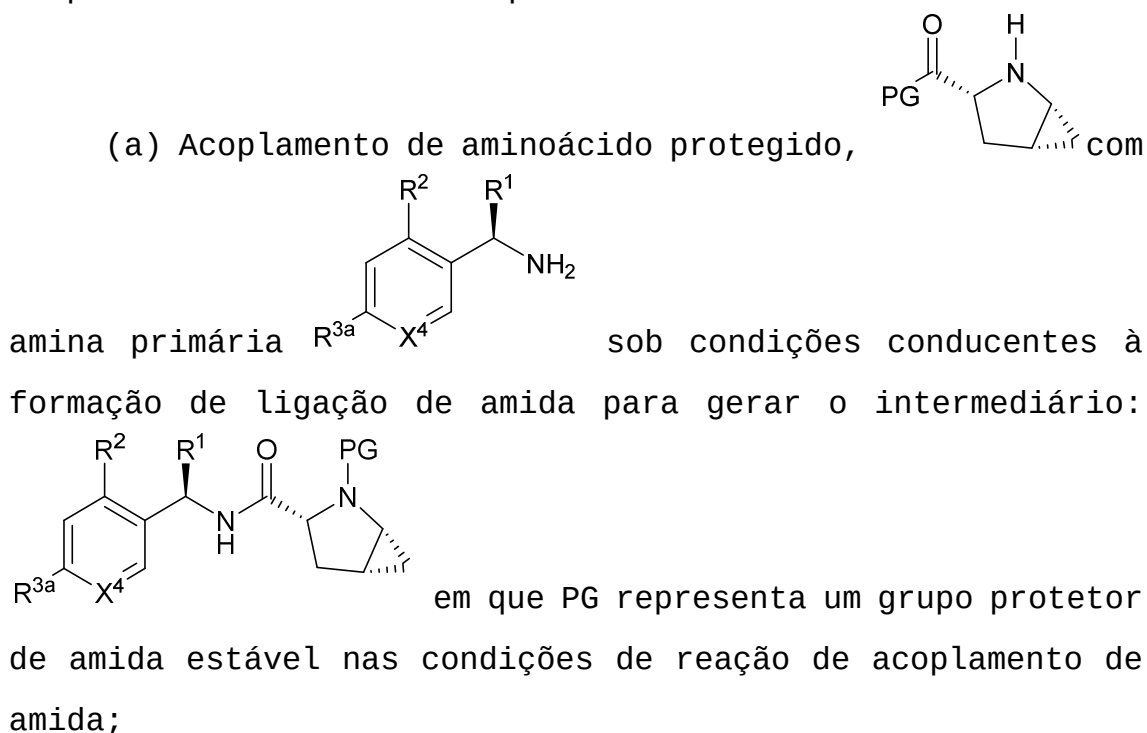
(b) Remoção do grupo protetor, PG, para gerar ácido livre:  ;

(c) Acoplamento do ácido carboxílico gerado no passo (b) com uma amina primária, , sob condições conducentes à formação de ligação de amida para gerar o composto da Fórmula (IIb), em que X⁴, Z², Z³, R¹, R², R^{3a} e R⁸ têm as definições proporcionadas na décima quinta modalidade.

[0059] Em uma modalidade adicional, a invenção proporciona outros métodos de preparação dos compostos da décima quinta modalidade, p.ex., compostos da fórmula IIb.

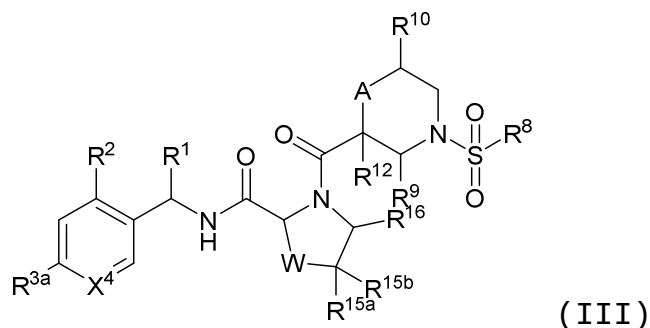


Compreendendo o método os passos sintéticos de:



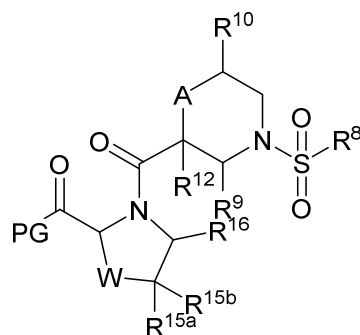
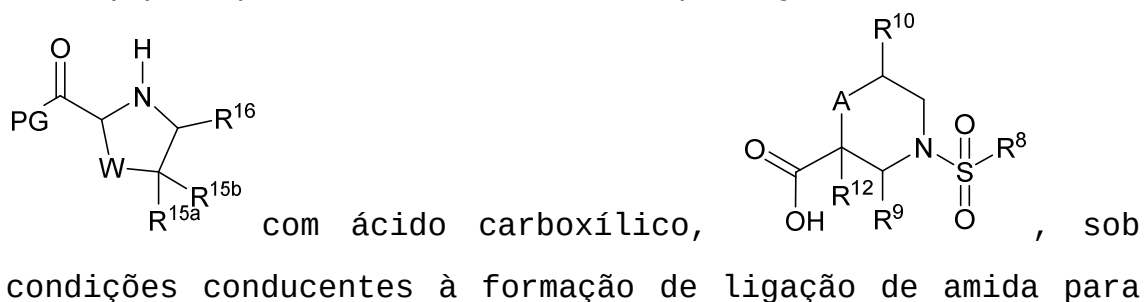
à formação de ligação de amida para gerar o composto da fórmula (IIb), em que as variáveis X^4 , Z^2 , Z^3 , R^1 , R^2 , R^{3a} e R^8 têm as definições proporcionadas na décima quinta modalidade.

[0060] Em uma modalidade adicional, a invenção proporciona outros métodos de preparação dos compostos da décima sétima modalidade, p.ex., compostos da fórmula III ou uma sua subfórmula.



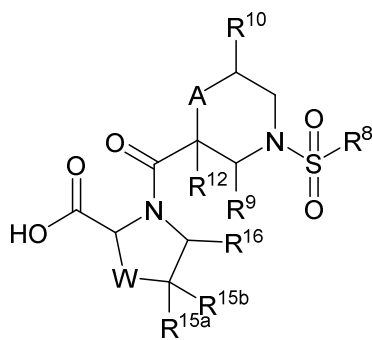
Compreendendo o método os passos sintéticos de:

(a) Acoplamento de aminoácido protegido,



gerar o intermediário: , em que PG representa um grupo protetor de ácido carboxílico estável nas condições de reação de acoplamento de amida;

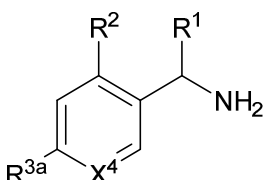
(b) Remoção do grupo protetor, PG, para gerar ácido

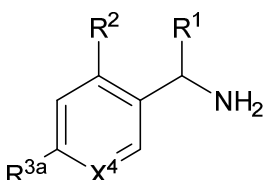


livre:

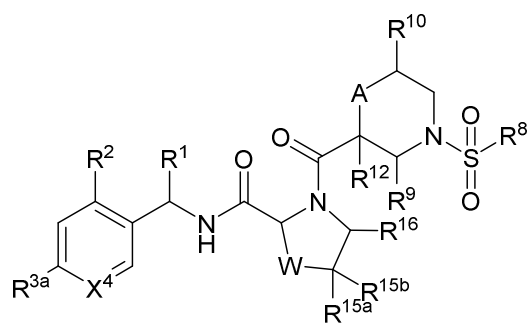
;

(c) Acoplamento do ácido carboxílico gerado no passo



(b) com uma amina primária, , sob condições conducentes à formação de ligação de amida para gerar o composto da Fórmula (III), em que as variáveis A, W, X⁴, R¹, R², R^{3a}, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹², R^{15a}, R^{15b} e R¹⁶ têm as definições proporcionadas na décima sétima modalidade. Em certos compostos da fórmula (III), quando A é NH, a amina pode estar opcionalmente mascarada com um grupo protetor adequado durante as transformações (a), (b) e/ou (c).

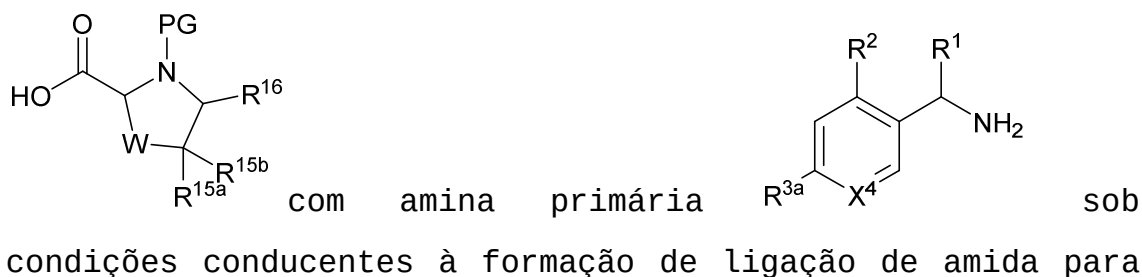
[0061] Em uma modalidade adicional, a invenção proporciona métodos de preparação de compostos da fórmula III ou uma sua subfórmula.



(III)

O método compreende os passos sintéticos de:

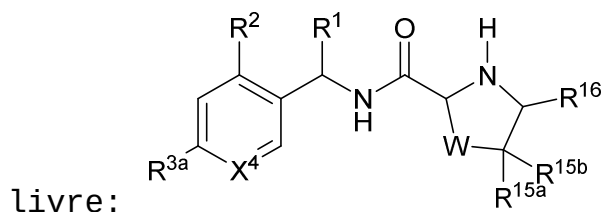
(a) Acoplamento de aminoácido protegido,



gerar o intermediário:

 em que PG representa um grupo protetor de amida estável nas condições de reação de acoplamento de amida;

(b) Remoção do grupo protetor, PG, para gerar amina

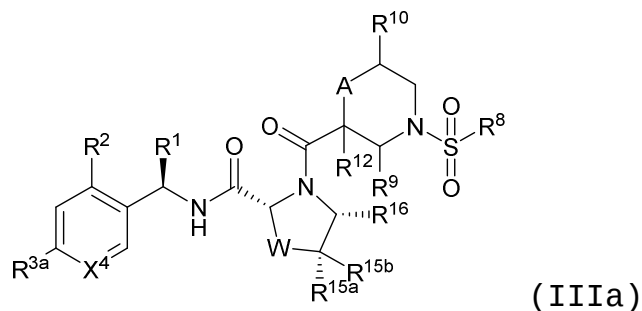


(c) Acoplamento da amina gerada no passo (b) com um

ácido carboxílico,

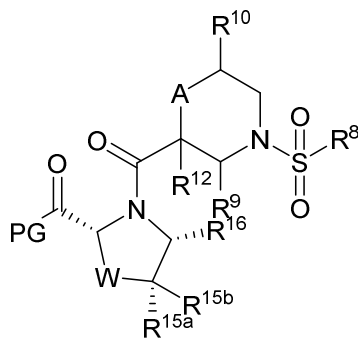
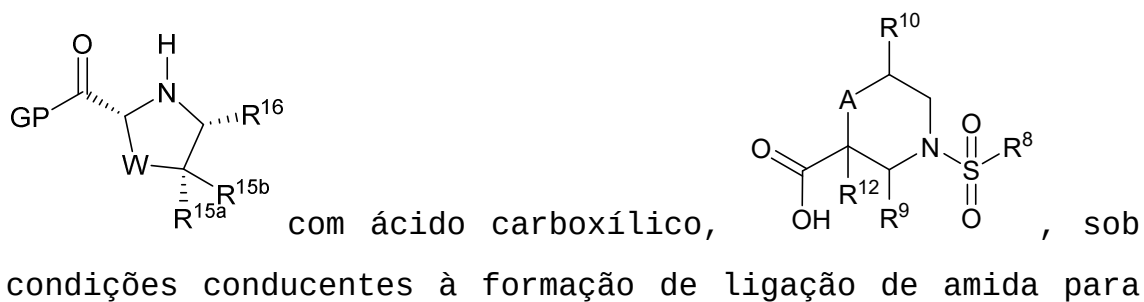
 sob condições conducentes à formação de ligação de amida para gerar o composto da Fórmula (III), em que as variáveis A, W, X⁴, R¹, R², R³ᵃ, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹⁵ᵃ, R¹⁵ᵇ e R¹⁶ têm as definições proporcionadas na décima sétima modalidade. Em certos compostos da fórmula (III), quando A é NH, a amina pode estar opcionalmente mascarada com um grupo protetor adequado durante a transformação (c).

[0062] Em uma modalidade adicional, a invenção proporciona outros métodos de preparação dos compostos da décima sétima modalidade, p.ex., compostos da fórmula IIIa:



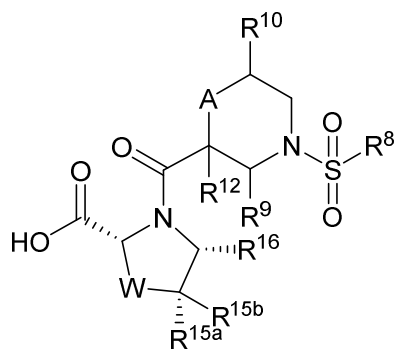
O método compreende os passos sintéticos de:

(a) Acoplamento de aminoácido protegido,



gerar o intermediário: , em que PG representa um grupo protetor de ácido carboxílico estável nas condições de reação de acoplamento de amida;

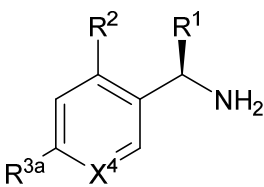
(b) Remoção do grupo protetor, PG, para gerar ácido



livre:

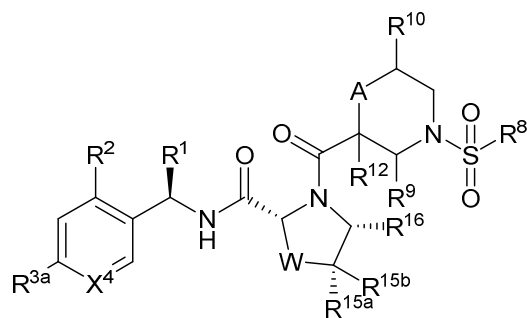
;

(c) Acoplamento do ácido carboxílico gerado no passo



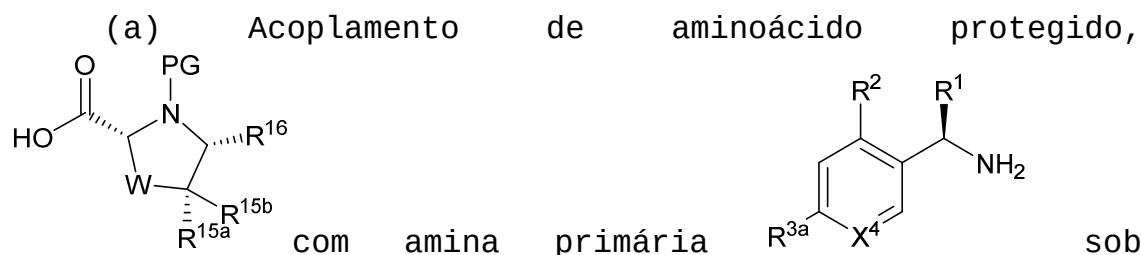
(b) com uma amina primária, R^{3a} , X^4 , sob condições conducentes à formação de ligação de amida para gerar o composto da Fórmula (III), em que as variáveis A, W, X^4 , R^1 , R^2 , R^{3a} , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{15a} , R^{15b} e R^{16} têm as definições proporcionadas na décima sétima modalidade. Em certos compostos da fórmula (III), quando A é NH, a amina pode estar opcionalmente mascarada com um grupo protetor adequado durante as transformações (a), (b) e/ou (c).

[0063] Em uma modalidade adicional, a invenção proporciona métodos de preparação de compostos da fórmula IIIa ou uma sua subfórmula.

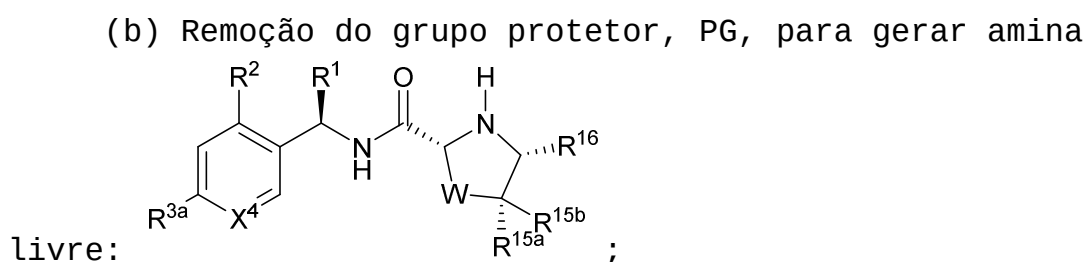


(IIIa)

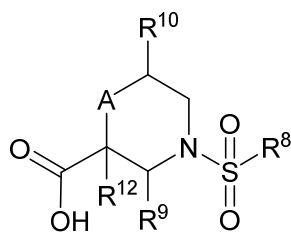
O método compreende os passos sintéticos de:



gerar o intermediário: em que PG representa um grupo protetor de amida estável nas condições de reação de acoplamento de amida;



(c) Acoplamento da amina gerada no passo (b) com um ácido carboxílico, sob condições conducentes à formação de ligação de amida para gerar o composto da Fórmula (III), em que as variáveis A, W, X⁴, R¹, R², R^{3a}, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹², R^{15a}, R^{15b} e R¹⁶ têm as definições proporcionadas na décima sétima modalidade. Em certos compostos da fórmula (III), quando A é NH, a amina pode estar opcionalmente mascarada com um grupo protetor adequado durante a transformação (c).



[0064] Em outra modalidade são proporcionadas composições farmacêuticas que compreendem um ou mais transportadores farmacêuticamente aceitáveis e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de qualquer uma das fórmulas I ou uma sua subfórmula. Em alguns aspectos, a composição é formulada em uma forma selecionada do grupo consistindo em um fluido injetável, um aerossol, um comprimido, uma pílula, uma cápsula, um xarope, um creme, um gel e um adesivo transdérmico.

[0065] Em outra modalidade são proporcionadas combinações, em particular combinações farmacêuticas, que compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de qualquer uma das fórmulas I ou uma sua subfórmula.

[0066] Em outra modalidade são proporcionados métodos de modulação da atividade do sarcômero cardíaco em um sujeito, métodos esses que compreendem administração ao sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz da Fórmula I ou uma sua subfórmula. Em aspectos preferenciais da modalidade são proporcionados métodos de ativação da atividade do sarcômero cardíaco em um sujeito, métodos esses que compreendem administração ao sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I ou suas subfórmulas.

[0067] Em ainda outras modalidades são proporcionados métodos de tratamento de uma disfunção ou doença em um sujeito mediada pela atividade do sarcômero cardíaco, em particular métodos de tratamento de uma doença ou disfunção na qual a ativação do sarcômero cardíaco seria benéfica. Os métodos compreendem administração ao sujeito de uma

quantidade terapeuticamente eficaz do composto da Fórmula I ou uma sua subfórmula.

[0068] Em outra modalidade são proporcionados métodos de tratamento de insuficiência cardíaca ou, mais preferencialmente, insuficiência cardíaca sistólica, em um sujeito, métodos esses que compreendem administração ao sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto da Fórmula I ou uma sua subfórmula. Em certos aspectos, a invenção proporciona métodos de tratamento de insuficiência cardíaca sistólica, método esse que compreende o passo de administração a um sujeito com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou sal da Fórmula I ou uma sua subfórmula.

[0069] Em outro aspecto, a invenção proporciona o uso de compostos da Fórmula I ou uma sua subfórmula para uso na preparação de um medicamento e mais particularmente para uso na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma disfunção ou doença em um sujeito mediada pela atividade do sarcômero cardíaco. Em certos outros aspectos, a invenção proporciona o uso de um composto de acordo com qualquer uma das fórmulas I ou uma sua subfórmula no tratamento de insuficiência cardíaca e mais preferencialmente no tratamento de insuficiência cardíaca sistólica. Em certos aspectos, a invenção proporciona o uso de um composto de acordo com qualquer uma das fórmulas I ou uma sua subfórmula no tratamento de disfunção sistólica.

[0070] Em uma modalidade, a invenção proporciona uma combinação, em particular uma combinação farmacêutica, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do

composto de acordo com a definição da fórmula I ou suas subfórmulas ou qualquer um dos compostos especificamente divulgados da invenção e um ou mais terapeuticamente agentes ativos (preferencialmente selecionados daqueles listados *infra*).

[0071] Para propósitos de interpretação deste relatório descritivo, as seguintes definições se aplicarão e, sempre que apropriado, os termos usados no singular incluirão também o plural e *vice-versa*.

[0072] Como usado aqui, o termo "alquila" se refere a uma fração de hidrocarbonetos ramificada ou não ramificada totalmente saturada tendo até 20 átomos de carbono. A não ser que de outro modo proporcionado, alquila se refere a frações de hidrocarbonetos tendo 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 16 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 7 átomos de carbono ou 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos representativos de alquila incluem, mas não estão limitados a, metila, etila, *n*-propila, iso-propila, *n*-butila, sec-butila, iso-butila, terc-butila, *n*-pentila, isopentila, neopentila, *n*-hexila, 3-metil-hexila, 2,2-dimetilpentila, 2,3-dimetilpentila, *n*-heptila, *n*-octila, *n*-nonila, *n*-decila e similares.

[0073] Como usado aqui, o termo "alquilenos" se refere a grupo alquila divalente como definido aqui tendo 1 a 20 átomos de carbono. A não ser que de outro modo proporcionado, alquilenos se refere a frações tendo 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 16 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 7 átomos de carbono ou 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos representativos de alquilenos incluem, mas não estão

limitados a, metileno, etileno, *n*-propileno, iso-propileno, *n*-butileno, sec-butileno, iso-butileno, terc-butileno, *n*-pentileno, isopentileno, neopentileno, *n*-hexileno, 3-metilhexileno, 2,2-dimetilpentileno, 2,3-dimetilpentileno, *n*-heptileno, *n*-octileno, *n*-nonileno, *n*-decileno e similares.

[0074] Como usado aqui, o termo "haloalquila" se refere a uma alquila como definida aqui, que está substituída por um ou mais grupos halo como definidos aqui. A haloalquila pode ser mono-haloalquila, di-haloalquila ou poli-haloalquila incluindo per-haloalquila. Uma mono-haloalquila pode ter um iodo, bromo, cloro ou flúor dentro do grupo alquila. Os grupos di-haloalquila e poli-haloalquila podem ter dois ou mais dos mesmos átomos de halo ou uma combinação de diferentes grupos halo dentro da alquila. Tipicamente, a poli-haloalquila contém até 12 ou 10 ou 8 ou 6 ou 4 ou 3 ou 2 grupos halo. Exemplos não limitantes de haloalquila incluem fluorometila, difluorometila, trifluorometila, clorometila, diclorometila, triclorometila, pentafluoroetila, heptafluoropropila, difluoroclorometila, diclorofluorometila, difluoroetila, difluoropropila, dicloroetila e dicloropropila. Uma per-haloalquila se refere a uma alquila tendo todos os átomos de hidrogênio substituídos por átomos de halo. É entendido que a haloalquila pode ser usada para descrever grupos haloalquila tendo um número particular de átomos de carbono. Por exemplo, um grupo haloalquila contendo 1 a 6 átomos de carbono pode ser referido como "haloalquila C₁-C₆".

[0075] Como usado aqui, o termo "hidroxialquila" se refere a uma alquila como definida aqui, que está substituída

por um ou mais grupos hidróxi. O termo "hidroxicicloalquilalquila" se refere a um grupo alquila que está substituído por um grupo cicloalquila, como definido aqui, e adicionalmente substituído por um grupo hidróxi. O grupo hidróxi pode estar no grupo alquila, no grupo cicloalquila ou em cada um dos grupos alquila e cicloalquila.

[0076] O termo "arila" se refere a um grupo de hidrocarbonetos aromático tendo 6-20 átomos de carbono na porção anelar. Tipicamente, a arila é monocíclica, bicíclica ou tricíclica tendo 6-20 átomos de carbono. Além do mais, o termo "arila", como usado aqui, se refere a um substituinte aromático que pode ser um anel aromático único ou múltiplos anéis aromáticos que estão fundidos em conjunto. Exemplos não limitantes incluem fenila, naftila ou tetrahidronaftila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por 1-4 substituintes, tais como alquila, trifluorometila, cicloalquila, halogênio, hidróxi, alcóxi, acila, alquil-C(=O)-O-, aril-O-, heteroaril-O-, amino, tiol, alquil-S-, aril-S--nitro, ciano, carbóxi, alquil-O-C(=O)-, carbamoila, alquil-S(=O)-, sulfonila, sulfonamido, fenila e heterociclila.

[0077] Como usado aqui, o termo "alcóxi" se refere a alquil-O-, em que a alquila é definida anteriormente. Exemplos representativos de alcóxi incluem, mas não estão limitados a, metóxi, etóxi, propóxi, 2-propóxi, butóxi, terc-butóxi, pentilóxi, hexilóxi, ciclopropilóxi-, ciclohexilóxi- e similares. Tipicamente, os grupos alcóxi têm cerca de 1-7, mais preferencialmente cerca de 1-4, carbonos.

[0078] Como usado aqui, o termo "heterociclo", "heterocicloalquila" ou "heterociclo" se refere a um anel ou sistema anelar não aromático saturado ou insaturado, p.ex., que é um sistema anelar monocíclico com 4, 5, 6 ou 7 membros, bicíclico com 7, 8, 9, 10, 11 ou 12 membros ou tricíclico com 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 membros e contém pelo menos um heteroátomo selecionado de O, S e N, onde os N e S podem estar também opcionalmente oxidados até vários estados de oxidação. O grupo heterocíclico pode estar anexado em um heteroátomo ou um átomo de carbono. A heterociclila pode incluir anéis fundidos ou em ponte bem como anéis espirocíclicos. Exemplos de heterociclos incluem tetra-hidrofurano, di-hidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetra-hidropirano, di-hidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, azetidina, tiazolidina, morfolina e similares.

[0079] Como usado aqui, o termo "cicloalquila" se refere a grupos de hidrocarbonetos monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos saturados ou insaturados de 3-12 átomos de carbono. A não ser que de outro modo proporcionado, cicloalquila se refere a grupos de hidrocarbonetos cíclicos tendo entre 3 e 9 átomos de carbono anelares ou entre 3 e 7 átomos de carbono anelares, cada um dos quais pode estar opcionalmente substituído por um ou dois ou três ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em alquila, halo, oxo, hidróxi, alcóxi, alquil-C(O)--, acilamino, carbamoila, alquil-NH--, (alquil)₂N--,

tiol, alquil-S--, nitro, ciano, carbóxi, alquil-O--C(O)--, sulfonila, sulfonamido, sulfamoila e heterociclila. Grupos de hidrocarbonetos monocíclicos exemplificativos incluem, mas não estão limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclo-hexila e ciclo-hexenila e similares. Grupos de hidrocarbonetos bicíclicos exemplificativos incluem bornila, indila, hexa-hidroindila, tetra-hidronaftila, deca-hidronaftila, biciclo[2.1.1]hexila, biciclo[2.2.1]heptila, biciclo[2.2.1]heptenila, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptila, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptila, biciclo[2.2.2]octila e similares. Grupos de hidrocarbonetos tricíclicos exemplificativos incluem adamantila e similares. O termo "hidroxicicloalquila" se refere especificamente a um grupo cicloalquila substituído por um ou mais grupos hidróxi.

[0080] Como usado aqui, o termo "heteroarila" se refere a um sistema anelar aromático monocíclico ou bicíclico ou tricíclico com 5-14 membros, tendo 1 a 8 heteroátomos selecionados de N, O e S. Em certos aspectos preferenciais, a heteroarila é um sistema anelar com 5-10 membros (p.ex., monociclo com 5-7 membros ou um biciclo com 8-10 membros) ou um sistema anelar com 5-7 membros. Grupos heteroarila monocíclicos exemplificativos incluem 2- ou 3-tienila, 2- ou 3-furila, 2- ou 3-pirrolila, 2-, 4- ou 5-imidazolila, 3-, 4- ou 5-pirazolila, 2-, 4- ou 5-tiazolila, 3-, 4- ou 5-isotiazolila, 2-, 4- ou 5-oxazolila, 3-, 4- ou 5-isoxazolila, 3- ou 5-1,2,4-triazolila, 4- ou 5-1,2,3-triazolila, tetrazolila, 2-, 3- ou 4-piridila, 3- ou 4-piridazinila, 3-, 4- ou 5-pirazinila, 2-pirazinila e 2-, 4- e 5-pirimidinila.

Grupos heteroarila bicíclicos exemplificativos incluem 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-isoquinolinila, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolinila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-isoquinolinila, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-benzimidazolila e 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-indolila.

[0081] O termo "heteroarila" se refere também a um grupo no qual um anel heteroaromático está fundido a um ou mais anéis de arila, cicloalifáticos ou de heterociclila, onde o radical ou ponto de anexação está no anel heteroaromático.

[0082] Como usado aqui, o termo "halogênio" ou "halo" se refere a flúor, cloro, bromo e iodo.

[0083] Como usado aqui, o termo "opcionalmente substituído" a não ser que de outro modo especificado se refere a um grupo que não está substituído ou está substituído por um ou mais, tipicamente 1, 2, 3 ou 4, substituintes diferentes de hidrogênio adequados. Se a identidade do "substituinte opcional" não for claramente definida no contexto do grupo opcionalmente substituído, então cada substituinte opcional é independentemente selecionado do grupo consistindo em: alquila, hidróxi, halogênio, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcóxi, cicloalquila, CO₂H, heterocicloalquilóxi (que denota um grupo heterocíclico ligado através de uma ponte de oxigênio), -CO₂alquila, mercapto, nitro, ciano, sulfamoila, sulfonamida, arila, -OC(O)alquila, -OC(O)arila, aril-S-, arilóxi; alquiltio, formila (*i.e.*, HC(O)-), -C(O)NH₂, aralquila (alquila substituída por arila), arila e arila substituída por alquila, cicloalquila, alcóxi, hidróxi, amino, alquil-C(O)--NH--, alquilamino, dialquilamino ou

halogênio. É entendido que, onde um grupo está indicado como estando opcionalmente substituído, a divulgação inclui modalidades nas quais o grupo não está substituído bem como modalidades nas quais o grupo está substituído.

[0084] O ponto de anexação de uma dada fração à estrutura original pode ser prontamente determinado pelo perito na técnica. Assim, embora o ponto de anexação possa não ser explicitamente mostrado, seria evidente ao especialista perito com base em conhecimento geral comum nas técnicas químicas. Por exemplo, N(H)C(O)cicloalquila C₃-C₇ seria entendida como estando anexada à estrutura original na valência disponível no átomo de nitrogênio.

[0085] Como usado aqui, o termo “isômeros” se refere a diferentes compostos que têm a mesma fórmula molecular mas diferem no arranjo e configuração dos átomos. Também como usado aqui, o termo “um isômero óptico” ou “um estereoisômero” se refere a qualquer uma das várias configurações estereoisoméricas que podem existir para um dado composto da presente invenção e inclui isômeros geométricos. É entendido que um substituinte pode estar anexado em um centro quiral de um átomo de carbono. Portanto, a invenção inclui enantiômeros, diastereoisômeros ou racematos do composto. “Enantiômeros” são um par de estereoisômeros que são imagens espelhadas não sobrepostas uma da outra. Uma mistura 1:1 de um par de enantiômeros é uma mistura “racêmica”. O termo é usado para designar uma mistura racêmica onde apropriado. O uso de “rel” indica que a orientação diastereoisomérica é conhecida, mas a estereoquímica absoluta não é. Nos casos onde a

estereoquímica absoluta não foi determinada, a rotação ótima e/ou condições de cromatografia quiral indicarão que isômero está presente.

[0086] “Diastereoisômeros” são estereoisômeros que têm pelo menos dois átomos assimétricos, mas que não são imagens um do outro. A estereoquímica absoluta é especificada de acordo com o sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Quando um composto é um enantiômero puro, a estereoquímica em cada carbono quiral pode ser especificada por R ou S. Os compostos resolvidos cuja configuração absoluta é desconhecida podem ser designados (+) ou (-) dependendo da direção (dextro- ou levorotatória) que eles giram a luz polarizada plana ao comprimento de onda da linha D de sódio ou tempo de retenção na separação por cromatografia quiral. Certos dos compostos descritos aqui contêm um ou mais centros ou eixos assimétricos e podem assim dar origem a enantiômeros, diastereoisômeros e outras formas estereoisoméricas que podem ser definidas, em termos de estereoquímica absoluta, como (R)- ou (S)- ou com o sinal (+) ou (-). A presente invenção se destina a incluir todos tais isômeros possíveis, incluindo misturas racêmicas, formas opticamente puras e misturas de intermediários. (R)- e (S)-isômeros opticamente ativos podem ser preparados usando síntons quirais ou reagentes quirais ou resolvidos usando técnicas convencionais. Se o composto conter uma ligação dupla, o substituinte pode ter configuração E ou Z. Se o composto conter uma cicloalquila dissustituída, o substituinte da cicloalquila pode ter uma configuração *cis* ou *trans*.

[0087] É entendido que para qualquer composto proporcionado aqui, incluindo qualquer composto da Fórmula (I), ou qualquer sua modalidade, ou qualquer composto da Tabela A, B ou C, ou um sal de qualquer um dos anteriores, o composto pode existir em qualquer forma estereoquímica, tal como um único enantiômero, diastereoisômero ou tautômero ou uma mistura de um ou mais enantiômeros, diastereoisômeros e tautômeros em qualquer razão.

[0088] Como usados aqui, os termos "sal" ou "sais" se referem a um sal de adição de ácidos ou adição de bases de um composto da invenção. "Sais" incluem em particular "sais farmaceuticamente aceitáveis". O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" se refere a sais que retêm a eficácia biológica e propriedades dos compostos desta invenção e que tipicamente não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis. Em muitos casos, os compostos da presente invenção são capazes de formar sais de ácidos e/ou bases em virtude da presença de grupos amino e/ou carboxila ou grupos similares a eles.

[0089] Sais de adição de ácidos farmaceuticamente aceitáveis podem ser formados com ácidos inorgânicos e ácidos orgânicos.

[0090] Os ácidos inorgânicos dos quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares.

[0091] Os ácidos orgânicos dos quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico,

ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido toluenossulfônico, ácido sulfossalicílico e similares.

[0092] Sais de adição de bases farmacologicamente aceitáveis podem ser formados com bases inorgânicas e orgânicas.

[0093] As bases inorgânicas das quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, sais de amônio e metais das colunas I a XII da tabela periódica. Em certas modalidades, os sais são derivados de sódio, potássio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, prata, zinco e cobre. Em certas outras modalidades, os sais são selecionados de sais de amônio, potássio, sódio, cálcio e magnésio.

[0094] As bases orgânicas das quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas ocorrendo naturalmente, aminas cíclicas, resinas de permuta iônica básica e similares. Certas aminas orgânicas incluem isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina e trometamina.

[0095] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona compostos como divulgado aqui em forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, brometo/hidrobrometo, bicarbonato/carbonato, bissulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloreto/hidrocloreto, cloroteofilonato, citrato,

etanodissulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, hidroiodeato/iodeato, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/di-hidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfossalicilato, sulfato, tartarato, tosilato, trifenatato, trifluoroacato ou xinafoato. Em ainda outro aspecto, a presente invenção proporciona compostos como divulgado aqui em forma de sal de adição de ácido alquilsulfônico C₁-C₄, ácido benzenossulfônico ou ácido benzenossulfônico substituído por mono-, di- ou tri-alquila C₁-C₄.

[0096] Qualquer fórmula dada aqui se destina também a representar formas não marcadas bem como formas isotopicamente marcadas dos compostos. Os compostos isotopicamente marcados têm estruturas ilustradas pelas fórmulas dadas aqui exceto que um ou mais átomos estão substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa selecionado. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor e cloro, tais como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl, ¹²⁴I, ¹²⁵I, respectivamente. A invenção inclui vários compostos isotopicamente marcados como definido aqui, por exemplo aqueles nos quais isótipos radioativos, tais como ³H, ¹³C e ¹⁴C, estão presentes. Tais compostos isotopicamente

marcados são úteis em estudos metabólicos (com ^{14}C), estudos cinéticos de reação (com, por exemplo, ^2H ou ^3H), técnicas de detecção ou imagiologia, tais como tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) incluindo ensaios de distribuição em tecidos de fármacos ou substratos ou no tratamento radioativo de pacientes. Em particular, um ^{18}F ou composto marcados podem ser particularmente desejáveis para estudos de PET ou SPECT. Os compostos isotopicamente marcados desta invenção e seus sais podem ser geralmente preparados levando a cabo os procedimentos divulgados nos esquemas ou nos exemplos e preparações descritos em baixo por substituição de um reagente isotopicamente marcado prontamente disponível por um reagente não isotopicamente marcado.

[0097] Adicionalmente, a substituição por isótopos mais pesados, particularmente deutério (*i.e.*, ^2H ou D) pode originar certas vantagens terapêuticas resultando de maior estabilidade metabólica, por exemplo meia-vida *in vivo* aumentada ou requisitos de dosagem reduzidos ou uma melhoria no índice terapêutico. É entendido que deutério em este contexto é considerado como um substituinte de um composto da fórmula (I). A concentração de um tal isótopo mais pesado, especificamente deutério, pode ser definida pelo fator de enriquecimento isotópico. O termo “fator de enriquecimento isotópico” como usado aqui significa a razão entre a abundância isotópica e a abundância natural de um isótopo especificado. Se um substituinte em um composto desta invenção é denotado deutério, tal composto tem pelo menos 50% de incorporação de deutério em cada átomo de deutério

designado, 60% de incorporação de deutério, pelo menos 75% de deutério, pelo menos 90% de deutério, pelo menos 95 % de incorporação de deutério, pelo menos 99% de incorporação de deutério ou pelo menos 99,5% de incorporação de deutério.

[0098] Os compostos da presente invenção podem inerentemente ou por desenho formar solvatos com solventes (incluindo água). Portanto se pretende que a invenção abranja formas tanto solvatadas como não solvatadas. O termo "solvato" se refere a um complexo molecular de um composto da presente invenção (incluindo seus sais) com uma ou mais moléculas de solvente. Tais moléculas de solvente são aquelas comumente usadas na técnica farmacêutica, que são conhecidas como sendo inócuas a um receptor, p.ex., água, etanol, dimetilsulfóxido, acetona e outros solventes orgânicos comuns. O termo "hidrato" se refere a um complexo molecular compreendendo um composto da invenção e água. Os solvatos farmaceuticamente aceitáveis de acordo com a invenção incluem aqueles em que o solvente de cristalização pode estar isotopicamente substituído, p.ex., D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

[0099] O termo "uma quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto da presente invenção se refere a uma quantidade do composto da presente invenção que provocará a resposta biológica ou médica de um sujeito, por exemplo, redução ou inibição de uma enzima ou uma atividade de proteína ou melhorará sintomas, aliviará condições, retardará ou atrasará a progressão da doença ou prevenirá uma doença, etc. Em uma modalidade não limitante, o termo "uma quantidade terapeuticamente eficaz" se refere à quantidade do composto da presente invenção que, quando

administrada a um sujeito, é eficaz para (1) aliviar, inibir, prevenir e/ou melhorar pelo menos parcialmente uma condição ou uma disfunção ou uma doença ou processo biológico (i) mediado pela atividade do sarcômero cardíaco ou (ii) associado à atividade do sarcômero cardíaco; ou (2) aumentar a atividade do sarcômero cardíaco. Em outra modalidade não limitante, o termo “uma quantidade terapeuticamente eficaz” se refere à quantidade do composto da presente invenção que, quando administrada a uma célula ou um tecido ou um material biológico não celular ou um meio, é eficaz para aumentar pelo menos parcialmente a atividade do sarcômero cardíaco.

[00100] Como usado aqui, o termo “sujeito” se refere a um animal. Tipicamente, o animal é um mamífero. Um sujeito se refere também a, por exemplo, primatas (p.ex., humanos), vacas, ovelhas, cabras, cavalos, cães, gatos, coelhos, ratos, ratinhos, ratos, peixes, pássaros e similares. Em certas modalidades, o sujeito é um primata. Em ainda outras modalidades, o sujeito é um humano.

[00101] Como usado aqui, o termo “inibir”, “inibição” ou “inibindo” se refere à redução ou supressão de uma dada condição, sintoma ou disfunção ou doença ou uma diminuição significativa na atividade de linha de base de uma atividade ou processo biológico.

[00102] Como usado aqui, o termo “tratar”, “tratando” ou “tratamento” de qualquer doença ou disfunção se refere, em uma modalidade, à melhora da doença ou disfunção (i.e., retardamento ou interrupção ou redução do desenvolvimento da doença ou pelo menos um dos seus sintomas clínicos). Em outra modalidade, “tratar”, “tratando” ou “tratamento” se refere

ao alívio ou melhoria de pelo menos um parâmetro físico incluindo aqueles que podem não ser discerníveis pelo paciente. Em ainda outra modalidade, “tratar”, “tratando” ou “tratamento” se refere à modulação da doença ou disfunção, fisicamente (p.ex., estabilização de um sintoma discernível), fisiologicamente (p.ex., estabilização de um parâmetro físico) ou ambos.

[00103] Como usado aqui, o termo “prevenir”, “prevenindo” ou “prevenção” de qualquer doença ou disfunção se refere, em uma modalidade, ao atraso ou evitamento do início da doença ou disfunção (*i.e.*, retardamento ou prevenção do início da doença ou disfunção em um paciente suscetível ao desenvolvimento da doença ou disfunção).

[00104] Como usado aqui, um sujeito está “com necessidade de” um tratamento se tal sujeito beneficiaria biologicamente, medicamente ou na qualidade de vida a partir de tal tratamento.

[00105] Como usado aqui, o termo “um”, “uma”, “o/a” e termos similares usados no contexto da presente invenção (especialmente no contexto das reivindicações) é para ser interpretado como abrangendo tanto o singular como o plural a não ser que de outro modo indicado aqui ou claramente contradito pelo contexto.

[00106] Qualquer átomo assimétrico (p.ex., carbono ou similares) do(s) composto(s) da presente invenção pode estar presente em racêmico ou enantiomericamente enriquecido, por exemplo a configuração (R)-, (S)- ou (R, S). Em certas modalidades, cada átomo assimétrico tem pelo menos 50% de excesso enantiomérico, pelo menos 60% de excesso

enantiomérico, pelo menos 70% de excesso enantiomérico, pelo menos 80% de excesso enantiomérico, pelo menos 90% de excesso enantiomérico, pelo menos 95% de excesso enantiomérico ou pelo menos 99% de excesso enantiomérico na configuração (R)- ou (S)-. Os substituintes em átomos com ligações insaturadas podem, se possível, estar presentes em forma *cis*-(Z)- ou *trans*-(E)-.

[00107] Conformemente, como usado aqui, um composto da presente invenção pode estar na forma de um dos possíveis isômeros, rotâmeros, atropisômeros, tautômeros ou suas misturas, por exemplo, como isômeros geométricos (*cis* ou *trans*) substancialmente puros, diastereoisômeros, isômeros ópticos (antípodas), racematos ou suas misturas.

[00108] Quaisquer misturas resultantes de isômeros podem ser separadas com base nas diferenças físico-químicas dos constituintes, nos isômeros geométricos ou ópticos puros ou substancialmente puros, diastereoisômeros, racematos, por exemplo, por cromatografia e/ou cristalização fracionada.

[00109] Quaisquer racematos resultantes de produtos finais ou intermediários podem ser resolvidos nos antípodas ópticos por métodos conhecidos, p.ex., por separação dos seus sais diastereoméricos, obtidos com um ácido ou base opticamente ativo e liberação do composto ácido ou básico opticamente ativo. Em particular, uma fração básica pode ser assim empregue para resolver os compostos da presente invenção em seus antípodas ópticos, p.ex., por cristalização fracionada de um sal formado com um ácido opticamente ativo, p.ex., ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-*O*,*O'*-*p*-toluíl tartárico, ácido

mandélico, ácido málico ou ácido canfor-10-sulfônico. Os produtos racêmicos podem ser também resolvidos por cromatografia quiral, p.ex., cromatografia líquida de elevado desempenho (HPLC) ou cromatografia com fluido supercrítico (SFC) usando um adsorvente quiral.

[00110] As misturas de isômeros obteníveis de acordo com a invenção podem ser separadas de uma maneira conhecida dos peritos na técnica nos isômeros individuais; os diastereoisômeros podem ser separados, por exemplo, por divisão entre misturas polifásicas de solventes, recristalização e/ou separação cromatográfica, por exemplo sobre sílica gel ou por, p.ex., cromatografia líquida de média pressão sobre uma coluna de fase reversa, e os racematos podem ser separados, por exemplo, pela formação de sais com reagentes formadores de sal opticamente puros e separação da mistura de diastereoisômeros assim obténível, por exemplo por meio de cristalização fracionada ou por cromatografia sobre materiais de coluna opticamente ativos.

[00111] Dentro do escopo deste texto, um grupo prontamente removível que não é um constituinte do produto final desejado particular dos compostos da presente invenção é designado um "grupo protetor", a não ser que o contexto indique de outro modo. A proteção de grupos funcionais por tais grupos protetores, os próprios grupos protetores e suas reações de clivagem são descritos por exemplo em trabalhos de referência padrão, tais como J. F. W. McOmie, *"Protective Groups in Organic Chemistry"*, Plenum Press, Londres e Nova Iorque 1973, em T. W. Greene e P. G. M. Wuts, *"Protective Groups in Organic Synthesis"*, Terceira edição, Wiley, Nova

Iorque 1999, em *"The Peptides"*; Volume 3 (editores: E. Gross e J. Meienhofer), Academic Press, Londres e Nova Iorque 1981, em *"Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry)*, Houben Weyl, 4ª edição, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Estugarda 1974, em H.-D. Jakubke e H. Jeschkeit, *"Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins)*, Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach e Baselia 1982 e em Jochen Lehmann, *"Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives)*, Georg Thieme Verlag, Estugarda 1974. Uma característica dos grupos protetores é que eles podem ser removidos prontamente (*i.e.*, sem a ocorrência de reações secundárias indesejadas), por exemplo por solvólise, redução, fotólise ou alternativamente sob condições fisiológicas (*p.ex.*, por clivagem enzimática).

[00112] Os intermediários e produtos finais podem ser processados e/ou purificados de acordo com métodos padrão, *p.ex.*, usando métodos cromatográficos, métodos de distribuição, (re)cristalização e similares.

[00113] Todos os métodos descritos aqui podem ser realizados em qualquer ordem adequada a não ser que de outro modo indicado aqui ou de outro modo contradito pelo contexto. O uso de qualquer um dos e todos os exemplos, ou linguagem exemplificativa (*p.ex.*, "tal como"), proporcionados aqui se destina meramente a ilustrar melhor a invenção e não coloca uma limitação do escopo da invenção de outro modo reivindicado.

[00114] Quaisquer passos do processo divulgados aqui podem ser levados a cabo sob condições de reação conhecidas

dos peritos na técnica, incluindo aquelas mencionadas especificamente, na ausência ou, habitualmente, na presença de solventes ou diluentes, incluindo, por exemplo, solventes ou diluentes que são inertes na direção dos reagentes usados e os dissolvem, na ausência ou presença de catalisadores, agentes de condensação ou neutralizantes, por exemplo permutadores de íons, tais como permutadores de cátions, p.ex., na forma de H^+ , dependendo da natureza da reação e/ou dos reagentes à temperatura reduzida, normal ou elevada, por exemplo em uma gama de temperaturas de cerca de $-100\text{ }^{\circ}C$ a cerca de $250\text{ }^{\circ}C$, incluindo, por exemplo, de aproximadamente $-80\text{ }^{\circ}C$. a aproximadamente $250\text{ }^{\circ}C$, por exemplo a de -80 a $-60\text{ }^{\circ}C$, à temperatura ambiente, a de -20 a $40\text{ }^{\circ}C$. ou à temperatura de refluxo, sob pressão atmosférica ou em um vaso fechado, onde apropriado sob pressão, e/ou em uma atmosfera inerte, por exemplo sob uma atmosfera de argon ou nitrogênio.

[00115] Os solventes dos quais aqueles solventes que são adequados para qualquer reação particular podem ser selecionados incluem aqueles mencionados especificamente ou, por exemplo, água, ésteres, tais como alquila inferior-alcanoatos inferiores, por exemplo acetato de etila, éteres, tais como éteres alifáticos, por exemplo éter de dietila, ou éteres cíclicos, por exemplo tetra-hidrofurano ou dioxano, hidrocarbonetos aromáticos líquidos, tais como benzeno ou tolueno, álcoois, tais como metanol, etanol ou 1- ou 2-propanol, nitrilas, tais como acetonitrila, hidrocarbonetos halogenados, tais como cloreto de metileno ou clorofórmio, amidas ácidas, tais como dimetilformamida ou acetamida de

dimetila, bases, tais como bases heterocíclicas de nitrogênio, por exemplo piridina ou N-metilpirrolidin-2-ona, anidridos de ácidos carboxílicos, tais como anidridos de ácidos alcanoicos inferiores, por exemplo anidrido acético, hidrocarbonetos cíclicos, lineares ou ramificados, tais como ciclo-hexano, hexano ou isopentano, metilciclo-hexano ou misturas desses solventes, por exemplo soluções aquosas, a não ser que de outro modo indicado na descrição dos processos. Tais misturas de solventes podem ser também usadas no processamento, por exemplo por cromatografia ou divisão.

[00116] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um transportador farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade adicional, a composição compreende pelo menos dois transportadores farmaceuticamente aceitáveis, tais como aqueles descritos aqui. Para propósitos da presente invenção, a não ser que designado de outro modo, solvatos e hidratos são geralmente considerados composições. Preferencialmente, os transportadores farmaceuticamente aceitáveis são estéreis. A composição farmacêutica pode ser formulada para vias de administração particulares tais como administração oral, administração parenteral e administração retal, *etc.* Adicionalmente, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser constituídas em uma forma sólida (incluindo sem limitação cápsulas, comprimidos, pílulas, grânulos, pós ou supositórios) ou na forma líquida (incluindo sem limitação soluções, suspensões ou emulsões). As composições farmacêuticas podem ser sujeitas a operações

farmacêuticas convencionais tais como esterilização e/ou podem conter diluentes inertes, agentes lubrificantes ou agentes tamponantes convencionais, bem como adjuvantes, tais como conservantes, estabilizantes, agentes molhantes, emulsificantes e tampões, *etc.*

[00117] Como usado aqui, o termo “transportador farmacêuticamente aceitável” inclui qualquer um dos e todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, tensoativos, antioxidantes, conservantes (p.ex., agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotônicos, agentes retardadores da absorção, sais, conservantes, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegração, lubrificantes, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, corantes e similares e suas combinações, como seria conhecido dos peritos na técnica (ver, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). Exceto na medida em que qualquer transportador convencional seja incompatível com o ingrediente ativo, seu uso em composições terapêuticas ou farmacêuticas está contemplado.

[00118] Tipicamente, as composições farmacêuticas são comprimidos ou cápsulas de gelatina compreendendo o ingrediente ativo em conjunto com um ou mais de: a) diluentes, p.ex., lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina; b) lubrificantes, p.ex., sílica, talco, ácido esteárico, seu sal de magnésio ou cálcio e/ou polietilenoglicol; para comprimidos também c) aglutinantes, p.ex., silicato de alumínio e magnésio, pasta

de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e/ou polivinilpirrolidona; se desejado d) desintegrantes, p.ex., amidos, ágar, ácido algínico ou seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e e) absorventes, corantes, aromas e adoçantes. Os comprimidos podem ser revestidos por filme ou revestidos entericamente de acordo com métodos conhecidos na técnica. As composições adequadas para administração oral incluem uma quantidade eficaz de um composto da invenção na forma de comprimidos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersíveis, emulsão, cápsulas duras ou moles ou xaropes ou elixires. As composições destinadas a uso oral são preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados do grupo consistindo em agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes corantes e agentes conservantes de modo a proporcionar preparações farmacêuticamente elegantes e palatáveis. Os comprimidos podem conter o ingrediente ativo em mistura com adição com excipientes farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos que são adequados para a fabricação de comprimidos. Estes excipientes são, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes granulantes e desintegração, por exemplo, amido de milho ou ácido algínico; agentes aglutinantes, por exemplo, amido, gelatina ou acácia; e agentes lubrificantes, por exemplo estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem não ser revestidos ou ser revestidos por

técnicas conhecidas para atrasar a desintegração e a absorção no trato gastrointestinal e deste modo proporcionar uma ação prolongada ao longo de um período mais longo. Por exemplo, um material de retardamento no tempo tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser empregue. As formulações para uso oral podem ser apresentadas como cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim, ou como cápsulas de gelatina moles em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio de óleo, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite. Certas composições injetáveis são soluções ou suspensões isotônicas aquosas, e supositórios são vantajosamente preparados a partir de emulsões ou suspensões graxas. As referidas composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, tais como agentes conservantes, estabilizantes, molhantes ou emulsificantes, promotores da solução, sais para regulação da pressão osmótica e/ou tampões. Adicionalmente podem também conter outras substâncias terapeuticamente valiosas. As referidas composições são preparadas de acordo com métodos convencionais de mistura, granulação ou revestimento, respectivamente, e contêm cerca de 0,1-75%, ou contêm cerca de 1-50%, do ingrediente ativo. As composições adequadas para aplicação transdérmica incluem uma quantidade eficaz de um composto da invenção com um transportador adequado. Os transportadores adequados para administração transdérmica incluem solventes farmacologicamente aceitáveis absorvíveis para auxiliar a passagem através da pele do hospedeiro. Por

exemplo, os dispositivos transdérmicos estão na forma de um curativo compreendendo um membro de suporte, um reservatório contendo o composto opcionalmente com transportadores, opcionalmente uma barreira controladora da taxa para administrar o composto da pele do hospedeiro a uma taxa controlada e predeterminada ao longo de um período prolongado e meios para fixar o dispositivo à pele. As composições adequadas para aplicação tópica, p.ex., à pele e olhos, incluem soluções aquosas, suspensões, pomadas, cremes, géis ou formulações pulverizáveis, p.ex., para administração por aerossol ou similares. Tais sistemas de administração tópica serão em particular apropriados para aplicação dérmica, p.ex., para o tratamento de câncer da pele, p.ex., para uso profilático em cremes solares, loções, pulverizações e similares. São assim particularmente adequados para uso em formulações tópicas, incluindo cosméticas, bem conhecidas na técnica. Tais podem conter solubilizantes, estabilizantes, agentes intensificadores da tonicidade, tampões e conservantes. Como usado aqui, uma aplicação tópica pode também pertencer a uma inalação ou a uma aplicação intranasal. Podem ser convenientemente administrados na forma de um pó seco (sozinho, como uma mistura, por exemplo uma combinação seca com lactose ou uma partícula de componente misto, por exemplo com fosfolipídeos) a partir de um inalador de pó seco ou uma apresentação em pulverização de aerossol a partir de um recipiente pressurizado, bomba, pulverizador, atomizador ou nebulizador, com ou sem o uso de um propulsor adequado.

[00119] A presente invenção proporciona adicionalmente composições farmacêuticas anidras e formas de dosagem compreendendo os compostos da presente invenção como ingredientes ativos, uma vez que a água pode facilitar a degradação de certos compostos.

[00120] As composições farmacêuticas anidras e formas de dosagem da invenção podem ser preparadas usando ingredientes anidros ou contendo baixa umidade e condições de baixa umidade ou baixa umidade. Uma composição farmacêutica anidra pode ser preparada e armazenada tal que sua natureza anidra seja mantida. Conformemente, as composições anidras são embaladas usando materiais conhecidos por prevenir a exposição à água tal que possam ser incluídas em estojos de formulação adequados. Exemplos de embalamento adequado incluem, mas não estão limitados a, películas hermeticamente fechadas, plásticos, recipientes para doses unitárias (p.ex., frascos), embalagens de blíster e embalagens de tiras.

[00121] A invenção proporciona adicionalmente composições farmacêuticas e formas de dosagem que compreendem um ou mais agentes que reduzem a taxa pela qual o composto da presente invenção como um ingrediente ativo se decompõe. Tais agentes, que são referidos aqui como “estabilizantes”, incluem, mas não estão limitados a, antioxidantes tais como ácido ascórbico, tampões de pH ou tampões de sal, etc.

Usos Profiláticos e Terapêuticos

[00122] Os compostos divulgados aqui na forma livre ou na forma de sal farmacêuticamente aceitável exibem

propriedades farmacológicas valiosas, p.ex., propriedades moduladoras do sarcômero cardíaco e mais particularmente propriedades ativantes do sarcômero cardíaco, p.ex., como indicado em testes *in vitro* e *in vivo* como proporcionado nas próximas seções e são portanto indicados para terapia.

[00123] A presente invenção proporciona métodos de tratamento de uma doença ou disfunção associada à contratilidade do músculo cardíaco por administração a um sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto divulgado aqui. Em certos aspectos são proporcionados métodos para o tratamento de doenças associadas à atividade crescente do sarcômero cardíaco.

[00124] Em uma modalidade específica, a presente invenção proporciona um método de tratamento ou prevenção de insuficiência cardíaca por administração a um sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto divulgado aqui. Em certas modalidades, os pacientes que são correntemente assintomáticos, mas estão em risco de desenvolver insuficiência cardíaca são adequados para administração com um composto da invenção. Os métodos de tratamento ou prevenção de insuficiência cardíaca incluem, mas não estão limitados a, métodos de tratamento ou prevenção de insuficiência cardíaca sistólica.

[00125] Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona métodos de tratamento de uma doença ou disfunção associada à fração de ejeção diminuída a partir do coração, p.ex., insuficiência cardíaca por administração a um sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto divulgado aqui. Exemplos de populações de pacientes com

insuficiência cardíaca conhecidas associadas à fração de ejeção reduzida ou comprometida incluem insuficiência cardíaca sistólica.

[00126] Em algumas modalidades, os compostos divulgados aqui são usados no tratamento ou prevenção de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (HFrEF) ou insuficiência cardíaca sistólica, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia pós-parto, cardiomiopatia idiopática, HFrEF pediátrica, insuficiência cardíaca induzida por quimioterapia, insuficiência cardíaca associada à distrofia muscular, HFrEF biventricular, HFrEF com hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (HFpEF) com disfunção ventricular direita, hipertensão pulmonar com disfunção ventricular direita, escleroderma com hipertensão pulmonar, disfunção ventricular direita, doença de Chagas ou miocardite. Em algumas modalidades são proporcionados aqui métodos de tratamento ou prevenção de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ou insuficiência cardíaca sistólica, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia pós-parto, cardiomiopatia idiopática, HFrEF pediátrica, insuficiência cardíaca induzida por quimioterapia, insuficiência cardíaca associada à distrofia muscular, HFrEF ventricular, HFrEF com hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (HFpEF) com disfunção ventricular direita, hipertensão pulmonar com disfunção ventricular direita, esclerodermia com hipertensão pulmonar, disfunção ventricular direita, doença de Chagas ou miocardite, métodos esses que compreendem administração a um sujeito com sua

necessidade de uma quantidade eficaz de um ou mais compostos divulgados aqui. É também proporcionado aqui o uso do um ou mais compostos divulgados aqui na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ou insuficiência cardíaca sistólica, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia pós-parto, cardiomiopatia idiopática, HFrEF pediátrica, insuficiência cardíaca induzida por quimioterapia, insuficiência cardíaca associada à distrofia muscular, HFrEF biventricular, HFrEF com hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (HFpEF) com disfunção ventricular direita, hipertensão pulmonar com disfunção ventricular direita, escleroderma com hipertensão pulmonar, disfunção ventricular direita, doença de Chagas ou miocardite.

[00127] Em algumas modalidades, a cardiomiopatia dilatada é selecionada do grupo consistindo em cardiomiopatia dilatada genética, cardiomiopatia periparto (p.ex., cardiomiopatia pós-parto), cardiomiopatia dilatada idiopática, cardiomiopatia dilatada pós-infeciosa, cardiomiopatia dilatada induzida por toxinas e cardiopatia dilatada por deficiência nutricional. Em algumas modalidades, a HFrEF pediátrica ocorre em pacientes pediátricos com corações univentriculares ou um único ventrículo ou pacientes pós-procedimento de Fontan ou Fontan-Kreutzer. Em algumas modalidades, a HFrEF é insuficiência cardíaca pediátrica associada à doença cardíaca congênita. Em algumas modalidades, a insuficiência cardíaca induzida por quimioterapia é selecionada do grupo

consistindo em disfunção ventricular esquerda induzida por quimioterapia, insuficiência cardíaca induzida por radiação, insuficiência cardíaca resultando do tratamento com antraciclina (incluindo mas não se limitando a doxorubicina, epirubicina e daunorubicina), insuficiência cardíaca resultando do tratamento com antiERBB2 (incluindo mas não se limitando a trastuzumab e lapatinib), insuficiência cardíaca resultando do tratamento com inibidor de VEGF (incluindo mas não se limitando a bevacizumab) e insuficiência cardíaca resultando do tratamento com inibidor de tirosina-cinase (incluindo mas não se limitando a imatinib, dasatinib, nilotinib, sorafenib e sunitinib). Em algumas modalidades, a insuficiência cardíaca associada à distrofia muscular é selecionada do grupo consistindo em insuficiência cardíaca associada à distrofia muscular de Duchenne, insuficiência cardíaca associada à distrofia muscular de Becker, insuficiência cardíaca associada à distrofia miotônica (p.ex., doença de Steinert), insuficiência cardíaca associada a laminopatias tais como distrofia muscular de Emery-Dreifuss (EDMD), incluindo tanto EDMD ligada ao X como EDMD autossômica dominante, insuficiência cardíaca associada à distrofia muscular facioescapulo-umeral (FSHMD), insuficiência cardíaca associada à distrofia muscular de cintura-membro, incluindo sarcoglicanopatias e a forma autossômica dominante da doença e insuficiência cardíaca associada à distrofia muscular congênita. Em algumas modalidades, a hipertensão pulmonar com disfunção ventricular direita está associada à pressão

ventricular (diastólica) esquerda elevada na HFrEF ou pressão ventricular (diastólica) esquerda elevada na HFpEF.

[00128] A composição farmacêutica ou combinação da presente invenção pode estar em dosagem unitária de cerca de 1-1000 mg de ingrediente(s) ativo(s) para um sujeito de cerca de 50-70 kg ou cerca de 1-500 mg ou cerca de 1-250 mg ou cerca de 1-150 mg ou cerca de 0,5-100 mg ou cerca de 1-50 mg de ingredientes ativos. A dosagem terapeuticamente eficaz de um composto, da composição farmacêutica ou das suas combinações está dependente das espécies do sujeito, do peso corporal, idade e condição individual, da disfunção ou doença ou da sua gravidade sendo tratada. Um médico, clínico ou veterinário perito pode prontamente determinar a quantidade eficaz de cada um dos ingredientes ativos necessários para prevenir, tratar ou inibir o progresso da disfunção ou doença.

[00129] As propriedades de dosagem citadas acima são demonstráveis em testes *in vitro* e *in vivo* usando vantajosamente mamíferos, p.ex., camundongos, ratos, cães, macacos ou órgãos isolados, tecidos e suas preparações. Os compostos da presente invenção podem ser aplicados *in vitro* na forma de soluções, p.ex., soluções aquosas, e *in vivo* entericamente, parenteralmente, vantajosamente intravenosamente, p.ex., como uma suspensão ou em solução aquosa. A dosagem *in vitro* pode variar entre concentrações de cerca de 10^{-3} molar e 10^{-9} molar. Uma quantidade terapeuticamente eficaz *in vivo* pode variar dependendo da via de administração, entre cerca de 0,1-500 mg/kg ou entre cerca de 1-100 mg/kg.

[00130] A atividade de um composto de acordo com a presente invenção pode ser avaliada por métodos *in vitro* & *in vivo*, tais como aqueles descritos nos exemplos em baixo.

[00131] O composto da presente invenção pode ser administrado simultaneamente com, ou antes de ou após, um ou mais outros agentes terapêuticos. O composto da presente invenção pode ser administrado separadamente, pela mesma ou diferente via de administração, ou em conjunto na mesma composição farmacêutica que os outros agentes.

[00132] Em uma modalidade, a invenção proporciona um produto compreendendo um composto divulgado aqui e pelo menos um outro agente terapêutico como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial em terapia. Em uma modalidade, a terapia é o tratamento de uma doença ou condição mediada pelo sarcômero cardíaco. Em aspectos preferenciais, a terapia é um tratamento para insuficiência cardíaca tendo fração de ejeção reduzida ou comprometida. Os produtos proporcionados como uma preparação combinada incluem uma composição compreendendo o composto divulgado aqui e o(s) outro(s) agente(s) terapêutico(s) em conjunto na mesma composição farmacêutica ou o composto divulgado aqui e o(s) outro(s) agente(s) terapêutico(s) em forma separada, p.ex., na forma de um estojo.

[00133] Em uma modalidade, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto como divulgado aqui e outro(s) agente(s) terapêutico(s). Opcionalmente, a composição farmacêutica pode compreender um transportador farmacêuticamente aceitável, como descrito acima.

[00134] Em uma modalidade, a invenção proporciona um estojo compreendendo duas ou mais composições farmacêuticas, pelo menos uma das quais contém um composto divulgado aqui. Em uma modalidade, o estojo compreende meios para retenção separada das referidas composições, tais como um recipiente, garrafa dividida ou pacote de película dividido. Um exemplo de um tal estojo é um pacote de blíster, como tipicamente usado para a embalagem de comprimidos, cápsulas e similares.

[00135] O estojo da invenção pode ser usado para administrar diferentes formas de dosagem, por exemplo, oral e parenteral, para administração das composições separadas a diferentes intervalos de dosagem ou para titulação das composições separadas umas contra as outras. Para auxiliar o cumprimento, o estojo da invenção compreende tipicamente instruções para administração.

[00136] Nas terapias de combinação da invenção, o composto da invenção e o outro agente terapêutico podem ser fabricados e/ou formulados pelo mesmo ou diferentes fabricantes. Além do mais, o composto da invenção e o outro terapêutico podem ser colocados em conjunto em uma terapia de combinação: (i) antes da liberação do produto de combinação aos médicos (p.ex., no caso de um estojo compreendendo o composto da invenção e o outro agente terapêutico); (ii) pelo próprio médico (ou sob a orientação do médico) imediatamente antes da administração; (iii) no próprio paciente, p.ex., durante a administração sequencial do composto da invenção e do outro agente terapêutico.

[00137] Conformemente, a invenção proporciona o uso de um composto como divulgado aqui para tratamento de uma doença

ou condição mediada pelo sarcômero cardíaco em que o medicamento é preparado para administração com outro agente terapêutico. A invenção proporciona também o uso de outro agente terapêutico para tratamento de uma doença ou condição mediada pelo sarcômero cardíaco, em que o medicamento é administrado com um composto como divulgado aqui. Em outro aspecto, a invenção proporciona o uso de um composto como divulgado aqui para tratamento de uma insuficiência cardíaca tendo fração de ejeção reduzida ou comprometida em que o medicamento é preparado para administração com outro agente terapêutico. A invenção proporciona também o uso de outro agente terapêutico para tratamento de insuficiência cardíaca tendo fração de ejeção reduzida ou comprometida, em que o medicamento é administrado com um composto como divulgado aqui.

[00138] A invenção proporciona também um composto como divulgado aqui para uso em um método de tratamento de uma doença ou condição mediada pelo sarcômero cardíaco ou no tratamento de insuficiência cardíaca tendo fração de ejeção reduzida ou comprometida, em que o composto é preparado para administração com outro agente terapêutico. A invenção proporciona também outro agente terapêutico para uso em um método de tratamento de uma doença ou condição mediada pelo sarcômero cardíaco ou no tratamento de insuficiência cardíaca tendo fração de ejeção reduzida ou comprometida, em que o outro agente terapêutico é preparado para administração com um composto como divulgado aqui. A invenção proporciona também um composto como divulgado aqui para uso em um método de tratamento de uma doença ou condição mediada pelo

sarcômero cardíaco ou no tratamento de insuficiência cardíaca tendo fração de ejeção reduzida ou comprometida, em que o composto é administrado com outro agente terapêutico. A invenção proporciona também outro agente terapêutico para uso em um método de tratamento de uma doença ou condição mediada pelo sarcômero cardíaco ou no tratamento de insuficiência cardíaca tendo fração de ejeção reduzida ou comprometida, em que o outro agente terapêutico é administrado com um composto como divulgado aqui.

[00139] A invenção proporciona também o uso de um composto como divulgado aqui para tratamento de uma doença ou condição mediada pelo sarcômero cardíaco ou no tratamento de insuficiência cardíaca tendo fração de ejeção reduzida ou comprometida em que o paciente foi previamente (p.ex., no espaço de 24 horas) tratado com outro agente terapêutico. A invenção proporciona também o uso de outro agente terapêutico para tratamento de uma doença ou condição mediada pelo sarcômero cardíaco ou no tratamento de insuficiência cardíaca tendo fração de ejeção reduzida ou comprometida em que o paciente foi previamente (p.ex., no espaço de 24 horas) tratado com um composto como divulgado aqui.

[00140] As composições farmacêuticas podem ser administradas sozinhas ou em combinação com outras moléculas conhecidas por terem um efeito benéfico na insuficiência cardíaca incluindo moléculas capazes de aumentarem a contratilidade do coração e/ou aumentarem a fração de ejeção em pacientes sofrendo de ou suscetíveis a insuficiência cardíaca.

[00141] Um regime de terapia de combinação pode ser aditivo ou pode produzir resultados sinérgicos (p.ex., aumentos na contratilidade cardíaca ou fração de ejeção cardíaca aumentada que sejam mais do que esperado para o uso combinado dos dois agentes). Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona uma terapia de combinação para prevenção e/ou tratamento de insuficiência cardíaca ou mais particularmente a doença de insuficiência cardíaca sistólica como descrito acima com um composto da invenção e um segundo agente terapêutico. Agentes ativos adicionais adequados incluem, por exemplo: terapias que retardam a progressão da insuficiência cardíaca por subregulação da estimulação neuro-hormonal do coração e tentativa de prevenir a remodelação cardíaca (p.ex., inibidores de ACE ou β -bloqueadores); terapias que melhoram a função cardíaca por estimulação da contratilidade cardíaca (p.ex., agentes inotrópicos positivos, tais como o agonista β -adrenérgico dobutamina ou o inibidor de fosfodiesterase milrinona); terapias que reduzem a pré-carga cardíaca (p.ex., diuréticos, tais como furosemida), agentes que reduzem a pós-carga tais como inibidores de nefirinsina/bloqueadores dos receptores da angiotensina, bem como fármacos que desaceleram a frequência cardíaca, tais como ivabradina; bloqueadores de receptores da angiotensina (p.ex., sem inibidores de nefRIAsina); antagonistas da aldosterona (p.ex., espironolactona, eplerenona); nitratos de hidralizina; e digoxina. Agentes ativos adicionais adequados incluem também, por exemplo, agentes que melhoram a função mitocondrial.

[00142] Em uma modalidade, a invenção proporciona um método de modulação da atividade do sarcômero cardíaco em um sujeito, em que o método compreende administração ao sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de acordo com a definição da Fórmula (I). A invenção proporciona adicionalmente métodos de modulação da atividade do sarcômero cardíaco em um sujeito por administração de um composto como divulgado aqui que se liga à interface de Troponina C/Troponina I para aumentar a atividade do sarcômero cardíaco, em que o método compreende administração ao sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto como divulgado aqui.

[00143] Em uma modalidade, a invenção proporciona um composto como divulgado aqui, para uso como um medicamento.

[00144] Em uma modalidade, a invenção proporciona o uso de um composto como divulgado aqui para o tratamento de uma disfunção ou doença em um sujeito caracterizada por função cardíaca reduzida. Em particular, a invenção proporciona o uso de um composto como divulgado aqui para o tratamento de uma disfunção ou doença mediada por função reduzida do sarcômero cardíaco, p.ex., insuficiência cardíaca ou mais particularmente insuficiência cardíaca sistólica.

[00145] Em uma modalidade, a invenção proporciona o uso de um composto como divulgado aqui na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma disfunção ou doença em um sujeito caracterizada por função cardíaca reduzida. Mais particularmente na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou disfunção em um sujeito caracterizada por função reduzida do sarcômero cardíaco,

p.ex., insuficiência cardíaca ou mais particularmente insuficiência cardíaca sistólica.

[00146] Em uma modalidade, a invenção proporciona o uso de um composto como divulgado aqui para o tratamento de uma disfunção ou doença em um sujeito caracterizada por função cardíaca reduzida. Mais particularmente, a invenção proporciona o uso de um composto como divulgado aqui para o tratamento de uma disfunção ou doença mediada por função reduzida do sarcômero cardíaco, p.ex., insuficiência cardíaca ou mais particularmente insuficiência cardíaca sistólica. Em certas modalidades, o uso é no tratamento de uma doença ou disfunção que é selecionada de insuficiência cardíaca ou insuficiência cardíaca sistólica.

[00147] Em uma modalidade específica, a presente invenção proporciona uso dos compostos da invenção para tratamento ou prevenção de insuficiência cardíaca ou insuficiência cardíaca sistólica. Em certas modalidades, os pacientes que são correntemente assintomáticos, mas estão em risco de desenvolver uma insuficiência cardíaca sintomática ou insuficiência cardíaca sistólica são adequados para administração com um composto da invenção. O uso no tratamento ou prevenção de insuficiência cardíaca ou insuficiência cardíaca sistólica inclui, mas não está limitado a, usos no tratamento ou prevenção de um ou mais sintomas ou aspectos de insuficiência cardíaca selecionados de contratilidade cardíaca reduzida e fração de ejeção reduzida.

[00148] A invenção inclui adicionalmente qualquer variante dos presentes processos, nos quais um produto

intermediário obtenível em qualquer sua etapa é usado como material de partida e os passos restantes são levados a cabo ou nos quais os materiais de partida são formados *in situ* sob as condições da reação ou nos quais os componentes da reação são usados na forma de seus sais ou materiais opticamente puros.

[00149] Os seguintes exemplos se destinam a ilustrar a invenção e não são para serem interpretados como sendo limitações dela. As temperaturas são dadas em graus centígrados (°C.). Se não mencionado de outro modo, todas as evaporações são realizadas sob pressão reduzida, tipicamente entre cerca de 15 mm Hg e 100 mm Hg (20-133 mbar). A estrutura dos produtos finais, intermediários e materiais de partida é confirmada por métodos analíticos padrão, p.ex., microanálise e características espectroscópicas, p.ex., MS, IR, RMN. As abreviaturas usadas são aquelas convencionais na técnica.

[00150] A invenção se relaciona também com aquelas formas do processo nas quais um composto obtenível como um intermediário em qualquer etapa do processo é usado como material de partida e os restantes passos do processo são levados a cabo ou nas quais um material de partida é formado sob as condições de reação ou é usado na forma de um derivado, por exemplo em uma forma protegida ou na forma de um sal ou um composto obtenível pelo processo de acordo com a invenção é produzido sob as condições do processo e processado adicionalmente *in situ*.

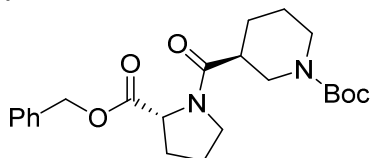
[00151] Todos os materiais de partida, blocos de construção, reagentes, ácidos, bases, agentes desidratantes,

solventes e catalisadores utilizados para sintetizar os compostos da presente invenção estão disponíveis comercialmente ou podem ser produzidos por métodos de síntese orgânica conhecidos dos peritos na técnica.

<u>ABREVIATURAS</u>	<u>NOME COMPLETO</u>
DAST	Trifluoreto de dietilaminoxofre
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DIPEA	N,N-Di-isopropiletilamina ou base de Hünig
DMF	Dimetilformamida
EDC	Hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodi-imida
HBTU	HexaFluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio
HMPT	Tris(dimetilamino)fosfina
HOBT	Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografia líquida de elevado desempenho
MCPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
MPLC	Cromatografia líquida de média pressão

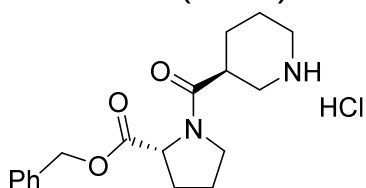
MTBE	Éter de metila e terc-butila
NMP	N-Metil-2-pirrolidona
TA	Temperatura ambiente (~23 °C)
TBAF	Fluoreto de tetra- <i>n</i> -butilamônio
TBTU	Tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilamínio
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anidrido trifluoroacético

[00152] Intermediário 1.0: Preparação de ((S)-1-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)-D-prolina



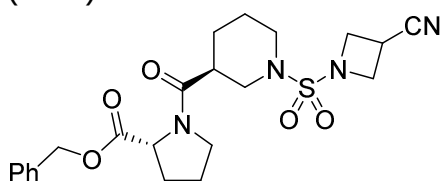
Passo 1: Preparação de (S)-3-((R)-2-((benzilóxi)carbonil)pirrolidina-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila A uma solução a 0 °C de ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-3-carboxílico (71 g, 310 mmol, Combi-Blocks, Inc.) em DCM (750 mL) foi adicionado TBTU (99 g, 310 mmol) pela adição de DIPEA (151 mL, 867 mmol). Foi permitido que a mistura agitasse a 0 °C durante 10 minutos, depois, hidrocloreto de (R)-benzilpirrolidina-2-carboxilato (73 g, 302 mmol, Sibian) foi adicionado em porção única. Após 5 minutos adicionais a 0 °C foi permitido que a mistura reacional aquecesse até à ta e foi agitada durante 2 h. A mistura foi diluída com DCM (200 mL) e extinta

com solução aquosa saturada de NaHCO_3 . Os orgânicos foram lavados com NH_4Cl aquoso saturado, secos sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O material em bruto foi purificado por MPLC usando sílica gel (malha 230-400) e eluído com DCM a 100% para originar (S)-3-((R)-2-((benzilóxi)-carbonil)pirrolidina-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (90 g) como uma goma incolor. ^1H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,41–7,31 (m, 5H), 5,22 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 8,7, 3,9 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,75–3,55 (m, 2H), 2,87 (s, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,51 (s l, 1H), 2,20 (q, J = 9,6, 6,9 Hz, 2H), 2,10–1,90 (m, 4H), 1,71 (d, J = 13,9 Hz, 2H), e 1,47 (m, 10H). LCMS-ESI (POS.) m/z : 417,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



[00153] **Passo 2: Preparação de hidrocloreto de ((S)-piperidina-3-carbonil)-D-prolinato de benzila.** A uma solução a 0 °C de (S)-3-((R)-2-((benzilóxi)carbonil)pirrolidina-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (128 g, 307 mmol) em 1,4-dioxano (100 mL) foi lentamente adicionado HCl a 4 M em dioxano (990 mL, 3,96 mol). Foi permitida que a solução aquecesse até à ta e foi agitada durante 3 h, concentrada sob pressão reduzida e azeotropada com tolueno (200 mL x 3). O resíduo foi depois triturado com éter de petróleo (300 mL) para originar hidrocloreto de ((S)-piperidina-3-carbonil)-D-prolinato de benzila (105 g) como sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 9,81 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,39–7,31 (m, 5H), 5,19 (d, J = 12,3 Hz,

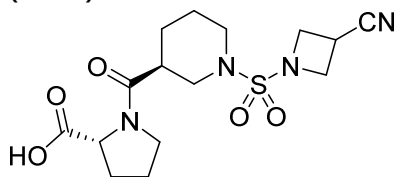
1H), 5,07 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 4,53 (dd, $J = 8,6, 4,1$ Hz, 1H), 3,69 (dt, $J = 10,3, 6,9$ Hz, 1H), 3,61 (dt, $J = 9,9, 6,5$ Hz, 1H), 3,44–3,34 (m, 2H), 3,26–3,16 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,22 (ddt, $J = 14,8, 8,7, 6,1$ Hz, 1H), 1,99 (dt, $J = 9,0, 5,2$ Hz, 4H), 1,87 (s, 1H), e 1,66 (dq, $J = 9,9, 5,4, 4,5$ Hz, 1H). LCMS-ESI (POS.) m/z : 317,2 (M+H)+.



[00154] **Passo 3: Preparação de ((S)-1-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)-D-prolinato de benzila.** A uma solução de hidrocloreto de ((S)-piperidina-3-carbonil)-D-prolinato de benzila (77 g, 218 mmol) em DCM (570 mL) à ta foi adicionada DIPEA (152 mL, 873 mmol) e depois cloreto de 3-cianoazetidina-1-sulfonila (59,1 g, 327 mmol, Synthonix). Após agitação à ta durante 3 h, a mistura foi diluída com NH_4Cl aquoso saturado (500 mL) e DCM (300 mL). A camada orgânica foi separada e lavada sucessivamente com solução de HCl a 1 N (100 mL) e salmoura (500 mL). Após secagem sobre Na_2SO_4 anidro, a suspensão foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material em bruto foi purificado por MPLC usando sílica gel (malha 230-400) e eluído com metanol a 1% em DCM, para proporcionar ((S)-1-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)-D-prolinato de benzila (74 g) como óleo marrom. ^1H RMN (300 MHz, clorofórmio- d) δ 7,44–7,32 (m, 5H), 5,28–5,17 (m, 1H), 5,11 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 4,54 (dd, $J = 8,6, 3,7$ Hz, 1H), 4,42–4,34 (m, 1H), 4,13–4,05 (m, 4H), 3,83–3,72 (m, 2H),

190/1330

3,70–3,59 (m, 2H), 3,48–3,35 (m, 1H), 3,04–2,94 (m, 1H), 2,72 (dt, $J = 18,8, 11,4, 3,5$ Hz, 2H), 2,22 (tdd, $J = 10,7, 6,6, 4,0$ Hz, 1H), 2,02 (dddd, $J = 14,3, 10,5, 6,6, 4,5$ Hz, 4H), e 1,70–1,58 (m, 2H). LCMS-ESI (POS.) m/z : 461,4 (M+H)+.



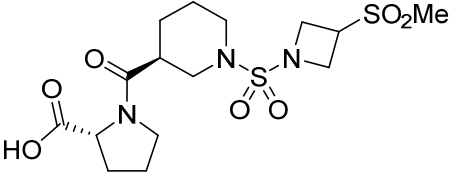
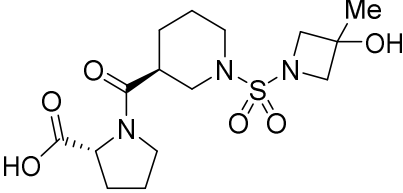
1.0

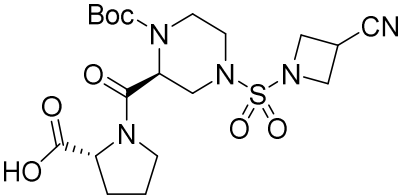
[00155] **Passo 4: Preparação de ((S)-1-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)-D-prolina,**

Intermediário 1.0. A uma solução de ((S)-1-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)-D-prolinato de benzila (72 g, 156 mmol) em metanol (750 mL) à ta foi adicionado Pd/C a 10% (8,32 g, 78 mmol). A mistura resultante foi agitada sob atmosfera de hidrogênio (1 atm) durante 3 h. A mistura foi depois filtrada e a reação foi sujeita a outro lote de Pd/C a 10% (8,32 g, 78 mmol). Após 3 h, a mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de Celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para originar ((S)-1-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)-D-prolina (51 g) como um sólido esbranquiçado. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,54 (s, 1H), 4,21 (dd, $J = 8,8, 4,2$ Hz, 1H), 4,09–4,03 (m, 2H), 3,94 (ddd, $J = 8,0, 5,9, 3,0$ Hz, 2H), 3,84–3,76 (m, 1H), 3,56 (dt, $J = 18,1, 5,8$ Hz, 4H), 2,90–2,74 (m, 2H), 2,65 (td, $J = 7,4, 3,6$ Hz, 1H), 2,24–2,08 (m, 1H), 1,97–1,77 (m, 4H), 1,74–1,66 (m, 1H), e 1,54–1,36 (m, 2H). LCMS-ESI (POS.) m/z : 371,0 (M+H)+.

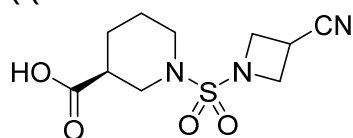
[00156] Os intermediários na seguinte tabela foram sintetizados seguindo o procedimento descrito para o **Intermediário 1.0** usando substituições de materiais de partida como descrito.

Tabela 1

Intermed- iário	Reagentes	Estrutura, Nome e Dados
1.1	hidrocloreto de 3- (metilsulfonyl) azetidina (Advanced Chem Blocks)	 ácido (R)-1-((S)-1-((3-(metilsulfonyl)azetidin-1-il)sulfonyl)piperidina-3-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico. LCMS-ESI (POS.) m/z: 424,0 (M+H)⁺.
1.2	3- metilazetidin- 3-ol- hidrocloreto (AstaTech)	 ácido (R)-1-((S)-1-((3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)sulfonyl)piperidina-3-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico. LCMS-ESI (POS.) m/z: 376,2 (M+H)⁺.

1.3	ácido (S)-1- (<i>terc</i>- butoxicarbonil) -4-((3- cianoazetidín- 1- il)sulfonil)píp- erazina-2- carboxílico (Ark Pharm)	 ácido (R)-1-((S)-1-(<i>terc</i>- butoxicarbonil)-4-((3- cianoazetidín-1- il)sulfonil)piperazina-2- carbonil)pirrolidina-2- carboxílico LCMS-ESI (POS.) m/z: 472,2 (M+H)⁺.

[00157] Intermediário 2.0: Preparação de ácido (S)-1-((3-cianoazetidín-1-il)sulfonil)piperidina-3-carboxílico

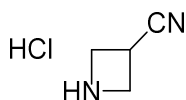


2.0

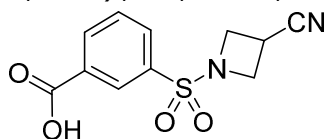
[00158] **(S)-1-((3-cianoazetidín-1-il)sulfonil)piperidina-3-carboxílico, Intermediário 2.0.** A uma solução agitada de ácido (S)-piperidina-3-carboxílico (90,0 g, 697 mmol, Combi-Blocks, Inc.) em THF (1 L) e água (1 L) à ta foram adicionados Na₂SO₄ (222 g, 2,10 mol) e cloreto de 3-cianoazetidina-1-sulfonila (138 g, 767 mmol, Synthonix). Após agitação à ta durante 18 h, a reação foi extinta com água (250 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 1 L). O pH da camada aquosa foi ajustada até aproximadamente 2 com HCl a 6 N e depois extraído com acetato de etila (2 x 1,5 L). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (500 mL), solução de salmoura saturada (500

mL), secos sobre Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida para proporcionar ácido (S)-1-((3-cianoazetidín-1-il)sulfonil)-piperidina-3-carboxílico (141 g) como sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,48 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,96-3,93 (m, 2H), 3,79 (td, *J* = 6,1, 3,1 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 12,2, 3,9 Hz, 1H), 3,38 (s, 1H), 2,99 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 1,88 (q, *J* = 4,5, 4,0 Hz, 1H), 1,70 (q, *J* = 4,8 Hz, 1H), e 1,51-1,45 (m, 2H).

[00159] Intermediário 3.0: Preparação de (3-((3-cianoazetidín-1-il)sulfonil)benzoil)-D-prolina



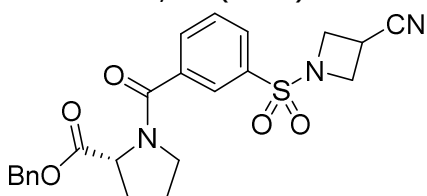
[00160] **Passo 1: Preparação de hidrocloreto de azetidina-3-carbonitrila.** A uma solução de 3-cianoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butila (300 g, 1,65 mol, PharmaBlocks) em 1,4-dioxano (300 mL) a 0 °C foi adicionado HCl a 4 M em dioxano (1,25 L, 5,0 mol). Foi permitida que a mistura aquecesse até à ta e foi agitada durante 4 h adicionais. A mistura reacional foi depois concentrada sob pressão reduzida e azeotropada com tolueno (3 x 250 mL). O resíduo foi empastado com hexanos (500 mL) e seco sob elevado vácuo para dar hidrocloreto de azetidina-3-carbonitrila (195 g) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,87 (s 1, 2H), 4,22-4,08 (m, 4H), 4,05-3,95 (m, 1H).



3.1

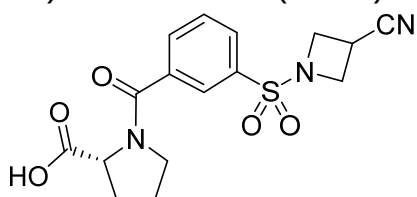
[00161] **Passo 2: Preparação de ácido 3-((3-cianoazetidín-1-il)sulfonil)benzoico, Intermediário 3.1.** A

uma suspensão de hidrocloreto de azetidina-3-carbonitrila (275 g, 2,32 mol) em DCM (2,8 L) a 0 °C foi adicionada trietilamina (1,3 L, 9,28 mol). A mistura foi agitada durante 10 min a 0 °C, depois ácido 3-(clorossulfonil)benzoico (563 g, 2,56 mol, Arbor Chemicals) foi lentamente adicionado em porções ao longo de um período de 1 h (*Atenção: Exotérmica*). A mistura reacional foi agitada à ta durante 3 h e depois resfriada até 0 °C e extinta com HCl aquoso a 1 N (4 L). O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água (2 L) e seco sob vácuo para dar ácido 3-((3-cianoazetidín-1-il)sulfonil)benzoico (475 g) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,65 (s l, 1H), 8,33 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,1, 7,8 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 8,5, 5,8 Hz, 2H), 3,89 (dd, *J* = 8,5, 5,8 Hz, 2H), 3,68–3,60 (m, 1H). LCMS-ESI (NEG) *m/z*: 265,0 (*M*-H)-.



[00162] **Passo 3: Preparação de (3-((3-cianoazetidín-1-il)sulfonil)benzoil)-D-prolinato de benzila.** A uma solução de ácido 3-((3-cianoazetidín-1-il)sulfonil)benzoico (220 g, 826 mmol) em DCM (2,2 L) a 0 °C foram adicionados TBTU (279 g, 868 mmol) e DIPEA (418 mL, 2396 mmol). Após 10 min a 0 °C, hidrocloreto de pirrolidina-2-carboxilato de (*R*)-benzila (200 g, 826 mmol, TCI) foi adicionado e agitado à ta durante 2 h. A mistura reacional foi extinta com água (1 L) e extraída com DCM (2 x 1000 mL). A camada orgânica foi lavada consecutivamente com solução aquosa de NaHCO₃ a 10% (500 mL)

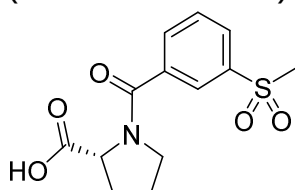
e salmoura (500 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material em bruto foi absorvido em sílica gel (malha 60-120) e purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, malha 230-400) usando MeOH a 1% em DCM para dar (3-((3-cianoazetidín-1-il)sulfonil)benzoil)-D-prolinato de benzila (210 g) como um óleo marrom espesso. ¹H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*): δ 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,0, 7,6 Hz, 1H), 7,40–7,32 (m, 5H), 5,30–5,18 (m, 2H), 4,76–4,70 (m, 1H), 4,10–3,97 m, 3H), 3,65 (dd, *J* = 11,6, 5,3 Hz, 1H), 3,51 (dt, *J* = 10,2, 6,4 Hz, 1H), 3,37–3,30 (m, 1H), 2,50–2,29 (m, 1H), 2,10–1,88 (m, 4H). LCMS-ESI (POS.) *m/z*: 454,0 (M+H)⁺.

**3.0**

[00163] **Passo 4: Preparação de (3-((3-cianoazetidín-1-il)sulfonil)benzoil)-D-prolina, Intermediário 3.0.** Uma autoclave de 5 L foi carregada com uma solução de (3-((3-cianoazetidín-1-il)sulfonil)benzoil)-D-prolinato de benzila (140 g, 309 mmol) em metanol (1,8 L). A autoclave foi purgada com gás de nitrogênio durante 5 min, depois Pd/C a 10% (3,29 g) foi adicionado e a mistura foi agitada sob pressão de hidrogênio (20 psi) à ta durante 4 h. A mistura reacional foi filtrada através de um leito de Celite e concentrada sob pressão reduzida. O material em bruto foi depois absorvido em sílica gel (malha 60-120) e purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, malha 230-400) usando MeOH a 3% em

DCM para dar (3-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)benzoil)-D-prolina (70 g) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12,67 (s l, 1H), 8,00–7,76 (m, 4H), 4,45–4,37 (m, 1H), 4,06–3,85 (m, 4H), 3,69–3,52 (m, 3H), 2,31–2,27 (m, 1H), 2,01–1,87 (m, 3H). LCMS-ESI (NEG) m/z : 362,0 (M-H)-.

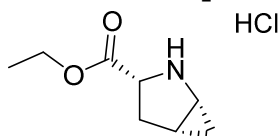
[00164] Intermediário 4.0: Preparação de (3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolina



4.0

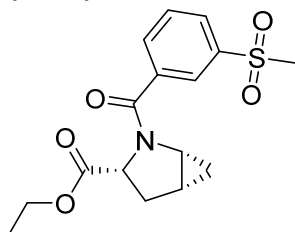
[00165] **Preparação de (3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolina, Intermediário 4.0.** O composto do título acima foi preparado seguindo o procedimento descrito para a síntese do **Intermediário 14.0** substituindo ácido 3-(*N,N*-dimetilsulfamoyl)benzoico por ácido 3-(metilsulfonil)benzoico (Combi-Blocks, Inc.). LCMS-ESI (POS.). m/z : 298,2 (M+H)⁺.

[00166] Intermediário 5.0: Preparação de ácido (1*R*,3*R*,5*R*)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

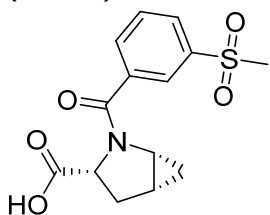


[00167] **Passo 1: Preparação de hidrocloreto de 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1*R*,3*R*,5*R*)-etila**
Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1*R*,3*R*,5*R*)-2-*tert*-butila e 3-etila (1,0 g, 3,92 mmol, Synthonix, Inc.) e DCM (13,0 mL). A essa solução foi adicionado HCl a 4,0 M em

dioxano (4,90 mL, 19,6 mmol). Após 2,5 horas à ta, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e azeotropada com metanol (x2, 10 mL) para dar hidrocloreto de 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1*R*,3*R*,5*R*)-etila (0,751 g, 100%) como uma espuma. LCMS-ESI (POS.). *m/z*: 156,2 (*M*+*H*)⁺.



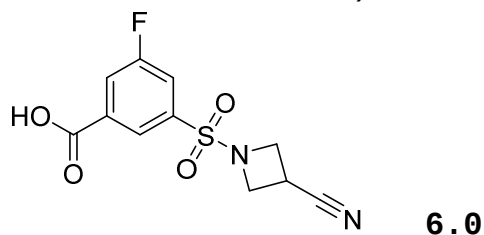
[00168] **Passo 2: Preparação de ácido 2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1*R*,3*R*,5*R*)-etila** Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com hidrocloreto de 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1*R*,3*R*,5*R*)-etila (0,75 g, 3,9 mmol) e DCM (20 mL). A essa solução em agitação à ta foram adicionados ácido 3-(metilsulfonil)benzoico (1,2 g, 5,9 mmol, Combi-Blocks, Inc.), TBTU (1,9 g, 5,9 mmol) e DIPEA (3,4 mL, 19,6 mmol). Após 24 horas, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O óleo resultante foi diluído com DCM e purificado por MPLC em sílica gel, eluindo com acetato de etila a 0-50% em heptano para proporcionar 2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1*R*,3*R*,5*R*)-etila (1,1 g, 83%). LCMS-ESI (POS.). *m/z*: 338,0 (*M*+*H*)⁺.



5.0

[00169] **Passo 3: Preparação de ácido (1*R*,3*R*,5*R*)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico, Intermediário 5.0.** A um frasco de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1*R*,3*R*,5*R*)-etila (1,0 g, 3,0 mmol), hidróxido de lítio (0,14 g, 14,8 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL) e água (10 mL). A mistura reacional foi agitada à ta durante 1 h, depois diluída com água e acidificada até pH = 2 com HCl a 1 N. A mistura foi extraída com DCM/MeOH 3:1, e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre MgSO₄, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para originar ácido (1*R*,3*R*,5*R*)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (0,81 g) como sólido branco. LCMS-ESI (POS.). m/z: 310,0 (M+H)⁺.

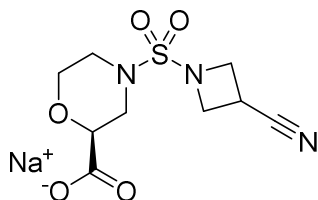
[00170] **Intermediário 6.0: Preparação de ácido 3-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)-5-fluorobenzoico**



[00171] **ácido 3-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)-5-fluorobenzoico, Intermediário 6.0.** Um frasco de pressão de 40 mL foi carregado com ácido 3-(clorossulfonil)-5-fluorobenzoico (500 mg, 2,10 mmol, Enamine) e hidrocloreto de 3-cianoazetidina (497 mg, 4,19 mmol, Synthonyx, Inc.). A essa mistura foi adicionado DCM (10,5 mL) seguido por trietilamina (1,17 mL, 8,38 mmol). Após 2 horas à ta, a mistura foi transferida para um funil de separação e o pH

foi ajustado até ~10 usando solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As camadas foram separadas e o aquoso foi cuidadosamente acidificado com HCl concentrado ($\text{pH} = 3$) após o que um sólido branco precipitou a partir da solução. O sólido foi coletado por filtração e liofilizado para dar ácido 3-((3-cianoazetidín-1-il)sulfonil)-5-fluorobenzoico (349 mg) como um sólido branco. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,64 (tt, $J = 8,94, 5,86$ Hz, 1H) 3,96 (dd, $J = 8,69, 5,84$ Hz, 2H) 4,06 (t, $J = 8,82$ Hz, 2H) 8,03 (dt, $J = 7,85, 1,98$ Hz, 1H) 8,07–8,11 (m, 2H) 13,92 (s l, 1H). LCMS-ESI (POS.) m/z : 285,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[00172] Intermediário 7.0: Preparação de ácido (S)-4-((3-cianoazetidín-1-il)sulfonil)morfolina-2-carboxilato de sódio

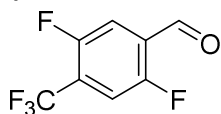


7.0

[00173] **(S)-4-((3-Cianoazetidín-1-il)sulfonil)morfolina-2-carboxilato de sódio, Intermediário 7.0.** Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com hidrocloreto de (S)-morfolina-2-carboxílico (1,5 g, 8,95 mmol, Ark Pharma, Inc.) e uma mistura 1:1 de THF (15 mL) e água (15 mL). A essa solução à ta foi adicionado Na_2CO_3 , anidro (2,85 g, 27,0 mmol) seguido por cloreto de 3-cianoazetidina-1-sulfonila (1,94 g, 10,7 mmol, Synthonix, Inc). A solução turbida foi agitada durante a noite à ta e depois transferida para um funil de separação e diluída com água e acetato de etila. A camada aquosa foi extraída com

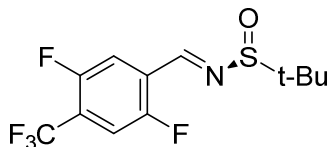
acetato de etila (x3) e depois transferida para um frasco Erlenmeyer e acidificada até um pH de 2 usando HCl a 1,0 N. O aquoso foi depois extraído com acetato de etila (x4, 20 mL) para originar 1,41 g (5,4 mmol). O sólido pegajoso foi depois dissolvido em água e hidróxido de sódio. Enquanto à ta, NaOH a 1,0 N (5,4 mL, 5,4 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 30 minutos e depois liofilizada durante a noite para dar (S)-4-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)morfolina-2-carboxilato de sódio (1,49 g) como um sólido branco fofo. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,08 (q, J = 7,83 Hz, 2H), 3,92–3,97 (m, 2H), 3,86–3,91 (m, 1H), 3,77–3,86 (m, 1H), 3,54 (d l, J = 12,07 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 9,73, 2,85 Hz, 1H), 3,33–3,40 (m, 1H), 3,21 (d l, J = 11,68 Hz, 1H), 2,77–2,84 (m, 1H), 2,69–2,76 (m, 1H). LCMS-ESI (POS.) m/z : 298,2 ($M+\text{Na}$) $^+$.

[00174] Intermediário 8.0: Preparação de hidrocloreto de (*R*)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metanamina



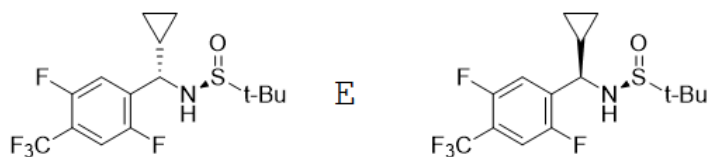
[00175] **Passo 1: Preparação de 2,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzaldeído.** A uma solução de 1-bromo-2,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzeno (130 g, 498 mmol, Oakwood, Inc.) em THF (1,3 L) foi adicionado cloreto de isopropilmagnésio (solução a 2 M em THF, 274 mL, 548 mmol) gota a gota sob atmosfera de nitrogênio a -45 °C. A mistura reacional foi agitada a -45 °C durante 30 min e depois DMF (174 mL, 2,24 mol) foi lentamente adicionada e agitada durante 20 min. Foi permitido que a mistura reacional

aquecesse até 0 °C e foi extinta com solução aquosa saturada de NH₄Cl (500 mL), diluída com água (1,5 L) e extraída com EtOAc (3 x 2 L). A camada orgânica foi lavada com salmoura (2,0 L) e seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar 2,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzaldeído (65 g) como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*): δ 10,38 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 9,2, 5,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 9,2, 5,2 Hz, 1H).



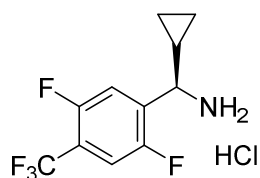
[00176] **Passo 2: Preparação de (*S,E*)-*N*-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida.**

A uma suspensão de sulfato de cobre (II) (228 g, 1,43 mol) e 2-metilpropano-2-sulfinamida (130 g, 1,07 mol) em 1,2-dicloroetano (2,2 L) foi adicionado 2,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzaldeído (150 g, 0,714 mol) à ta. A mistura reacional foi aquecida 80 °C e agitada durante 18 h. A mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite e o bolo de filtração foi lavado com 1,2-dicloroetano (500 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo em bruto foi absorvido em um tampão de sílica gel (malha 60-120) e purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, malha 60-120), eluindo com EtOAc de 4% a 10% em hexanos para proporcionar (*S,E*)-*N*-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (195 g) como um óleo viscoso marrom-pálido. ¹H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*): δ 8,88 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 9,6, 5,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 9,2, 5,2 Hz, 1H), 1,31 (s, 9H).



[00177] Passo 3: Preparação de (S)-N-((S)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida e (S)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida. Uma solução de (S,E)-N-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (195 g, 622 mmol) em DCM (3,6 L) foi resfriada até -78°C. Brometo de ciclopropilmagnésio (0,5 M em THF, 1,87 L, 934 mmol) foi depois adicionado gota a gota ao longo de 1 h. A mistura reacional foi agitada a -78 °C durante 1 h adicional e foi permitido que aquecesse até à ta ao longo de 2 h. A mistura reacional à ta foi extinta com solução aquosa saturada de NH₄Cl (700 mL) e extraída com DCM (3 x 700 mL). A camada orgânica foi lavada com água (500 mL), salmoura (500 mL), seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo em bruto foi absorvido em um tampão de sílica gel (malha 60-120) e purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, malha 230-400) usando EtOAc a 5-15% em hexanos. O pico eluindo em primeiro lugar (secundário) foi atribuído como (S)-N-((S)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (16 g) e coletado como um óleo marrom. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,78–7,65 (m, 2H), 5,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 8,0, 7,4 Hz, 1H), 1,27–1,20 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 0,65–0,60 (m, 1H), 0,52–0,46 (m, 2H), 0,37–0,33 (m, 1H). LCMS-ESI (POS.) m/z: 356,1 (M+H)⁺. O pico eluindo em segundo

lugar (principal) foi atribuído como (*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (95 g) e coletado como um óleo marrom. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,78–7,70 (m, 2H), 5,73 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 8,0, 6,8 Hz, 1H), 1,32–1,27 (m, 1H), 1,08 (s, 9H), 0,65–0,61 (m, 1H), 0,52–0,46 (m, 2H), 0,37–0,33 (m, 1H). LCMS-ESI (POS.) m/z : 356,2 ($M+H$) $^+$. A estereoquímica foi atribuída com base em precedente da literatura (ver Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* 2002, 35, 984).

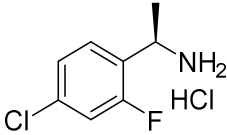
**8.0**

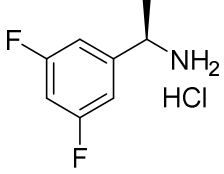
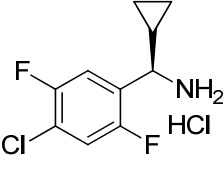
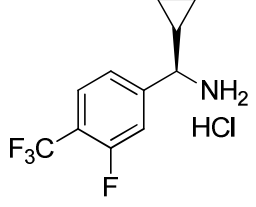
[00178] **Passo 4: Preparação de hidrocloreto de (*R*)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metanamina, Intermediário 8.0.** A uma solução de (*S*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (95 g, 268 mmol) em metanol (450 mL) foi adicionado HCl (solução a 4 M em dioxano, 134 mL, 535 mmol) a 0 °C e agitada à ta durante 2 h. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e azeotropada com DCM (500 mL). O sólido residual foi triturado com éter de etila (500 mL) e filtrado e seco sob vácuo para dar hidrocloreto de (*R*)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metanamina (73 g) como um sólido esbranquiçado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,10 (s, 3H), 8,19 (dd, J = 10,8, 5,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,46–

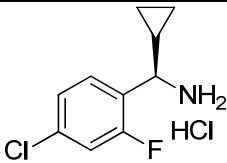
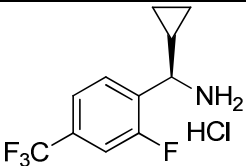
1,38 (m, 1H), 0,78–0,68 (m, 2H), 0,57–0,53 (m, 1H), 0,39–0,33 (m, 1H). LCMS-ESI (POS.) m/z: 252,1 (M+H)+.

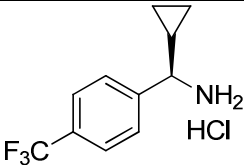
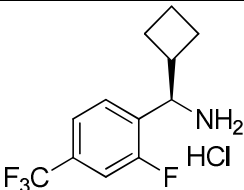
[00179] Os compostos apresentados na seguinte tabela foram sintetizados seguindo o procedimento descrito para o **Intermediário 8.0** começando a partir do Passo 1 ou Passo 2 usando substituições de materiais de partida conhecidas. As razões diastereoisoméricas variaram de 4:1 a >95:5 favorecendo o isômero desejado. A estereoquímica foi provisoriamente atribuída com base em precedente da literatura (ver Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* 2002, 35, 984).

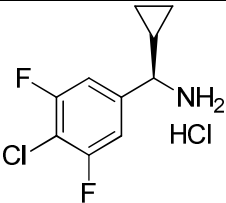
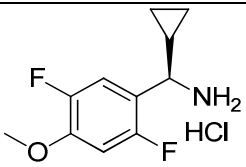
Tabela 2

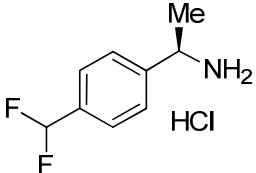
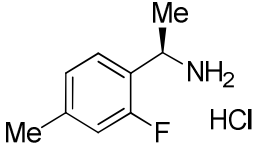
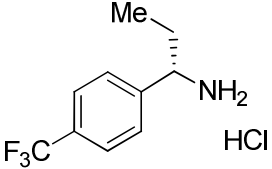
Intermediário	Reagentes	Estrutura, Nome e Dados
9.0	4-cloro-2-fluorobenzaldeído (Matrix Scientific) e brometo de metilmagnésio a 3,4 M em 2-MeTHF	 hidrocloreto de (R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etanamina. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,50 (3 H, s l) 7,66 (1 H, t l, <i>J</i> = 8,15 Hz) 7,55 (1 H, dd, <i>J</i> = 10,38, 1,95 Hz) 7,43 (1 H, dd, <i>J</i> = 8,37, 1,88 Hz) 4,60 (1 H, q, <i>J</i> = 6,83 Hz) 1,50 (3 H, d, <i>J</i> = 6,88 Hz). LCMS (POS.) m/z: 157,2 (M-NH₂)⁺.

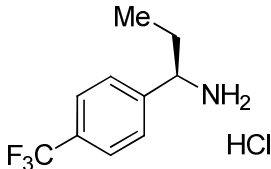
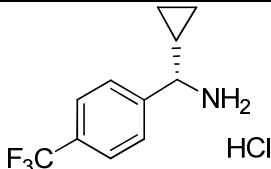
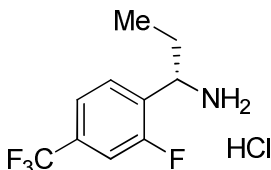
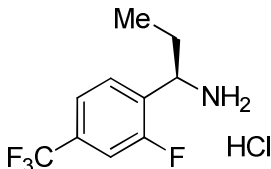
9.1	3,5-difluorobenzaldeído e brometo de metilmagnésio a 3,4 M em 2-MeTHF	 hidrocloroeto de (<i>R</i>)-1-(3,5-difluorofenil)etanamina. LCMS (POS.) m/z: 141,2 (M-NH₂)⁺.
9.2	4-cloro-2,5-difluorobenzaldeído (Combi-Blocks, Inc.)	 hidrocloroeto de (<i>R</i>)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metanamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,88 (s l, 3H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 9,85, 6,32 Hz, 1H), 7,77 (dd, <i>J</i> = 9,43, 6,22 Hz, 1H), 3,79 (d l, <i>J</i> = 8,50 Hz, 1H), 1,35–1,44 (m, 1H), 0,64–0,72 (m, 2H), 0,48–0,57 (m, 1H), 0,28–0,35 (m, 1H). LCMS (POS.) m/z: 201,2 (M-NH₂)⁺.
9.3	3-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldeído (Combi-Blocks, Inc.)	 hidrocloroeto de (<i>R</i>)-ciclopropil(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metanamina. ¹H RMN (500 MHz, clorofórmio-<i>d</i>) δ ppm 9,09–9,34 (m, 3H), 7,65–7,71

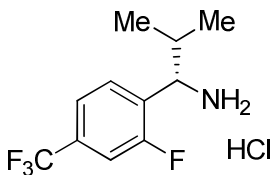
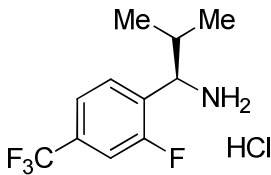
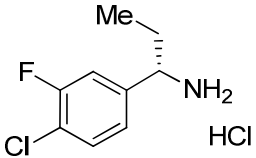
		(m, 1H), 7,55 (d l, $J = 10,64$ Hz, 1H), 7,42–7,47 (m, 1H), 3,56–3,67 (m, 1H), 1,40–1,50 (m, 1H), 0,71–0,82 (m, 3H), 0,46 (d ld, $J = 8,63, 3,70$ Hz, 1 H. LCMS (POS.) m/z : 217,2 ($M-NH_2$) $^+$.
9.4	4-cloro-2-fluorobenzaldeído (Matrix Scientific)	 hidrocloroeto de (<i>R</i>)-(4-cloro-2-fluorofenil)(ciclopropil)metanamina. ^1H RMN (500 MHz, clorofórmio-<i>d</i>) δ ppm 9,16 (d l, $J = 1,56$ Hz, 3H) 7,74 (t, $J = 8,17$ Hz, 1H) 7,23–7,28 (m, 2H) 3,94–4,03 (m, 1H) 1,50–1,59 (m, 1H) 0,77–0,87 (m, 2H) 0,68–0,76 (m, 1H) 0,47–0,56 (m, 1H). LCMS-ESI (POS.). m/z: 183,2 ($M-NH_2$)$^+$.
9.5	2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldeído (Combi-Blocks, Inc.)	 hidrocloroeto de (<i>R</i>)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metanamina. ^1H RMN (500 MHz, clorofórmio-<i>d</i>) δ ppm 9,03–9,31 (m, 3H), 7,86 (t, $J = 7,46$ Hz, 1H), 7,37–7,46 (m, 2H), 3,95 (d ld, $J = 9,54, 5,25$

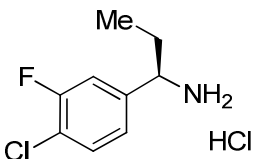
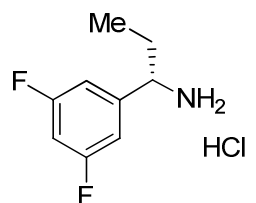
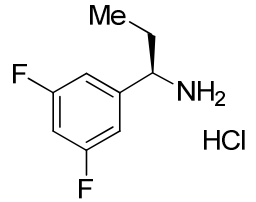
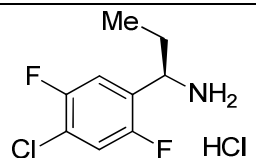
		Hz, 1H), 1,41–1,50 (m, 1H), 0,68–0,76 (m, 2H), 0,60–0,68 (m, 1H), 0,46 (dq, $J = 9,93, 5,17$ Hz, 1H). LCMS-ESI (POS.). m/z : 217,2 (M-NH ₂) ⁺ .
9.6	4-(trifluorometil)benzaldeído	 hidrocloreto de (<i>R</i>)-ciclopropil(4-(trifluorometil)fenil)metanamina. LCMS-ESI (POS.). m/z: 199,0 (M-NH₂)⁺.
9.7	2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldeído (Combi-Blocks, Inc.) e cloreto de 4-ciclobutilmagnésio, 0,5 M em THF (Oakwood Products, Inc.).	 hidrocloreto de (<i>R</i>)-ciclobutil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metanamina. ¹H RMN (500 MHz, clorofórmio-<i>d</i>) δ ppm 8,92 (s l, 3H) 7,70 (t, $J = 7,46$ Hz, 1H) 7,43 (d, $J = 8,30$ Hz, 1H) 7,39 (d, $J = 9,73$ Hz, 1H) 4,55 (d l, $J = 5,06$ Hz, 1H) 2,88–3,00 (m, 1H) 1,99–2,16 (m, 2H) 1,79–1,94 (m, 3H) 1,66–1,78 (m, 1H). LCMS-ESI (POS.). m/z: 248,2 (M+H)⁺.

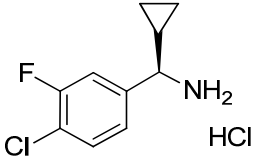
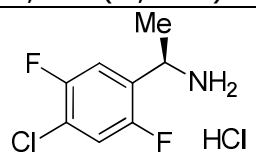
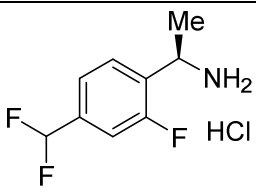
9.8	4-cloro-3,5-difluorobenzaldeído (Aurum Pharmatech, LLC.)	 hidrocloreto de (R)-(4-cloro-3,5-difluorofenil)(ciclopropil)metanamina. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,60 (s l, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 3,64 (d l, $J = 9,99$ Hz, 1H), 1,25–1,34 (m, 1H), 0,66–0,74 (m, 1H), 0,59 (dq, $J = 9,63$, 5,05 Hz, 1H), 0,49–0,56 (m, 1H), 0,44 (dq, $J = 9,83$, 4,94 Hz, 1H). LCMS-ESI (POS.). m/z: 201,2 (M-NH$_2$)$^+$.
9.9	2,5-difluoro-4-metoxibenzaldeído (Combi-Blocks, Inc.).	 hidrocloreto de (R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-metoxifenil)metanamina. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,29–8,73 (m, 3H), 7,55–7,72 (m, 1H), 7,22 (d ld, $J = 11,48$, 7,33 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,74 (d l, $J = 9,34$ Hz, 1H), 1,31–1,39 (m, 1H), 0,68 (s l, 1H), 0,60 (d l, $J = 4,41$ Hz, 1H), 0,52 (d l, $J = 4,41$ Hz, 1H), 0,28 (d ld, $J = 9,67$,

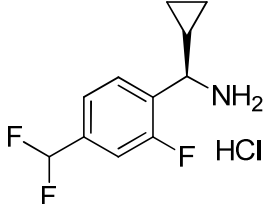
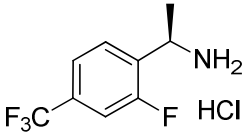
		5,00 Hz, 1H). LCMS-ESI (POS.). m/z: 197,2 (M-NH ₂) ⁺ .
9.10	4-(difluorometil)benzaldeído (Enamine, Ltd.) e cloreto de metilmagnésio a 3,4 M em 2-MeTHF	 hidrocloreto de (<i>R</i>)-1-(4-(difluorometil)fenil)etan-1-amina. LCMS (POS.) m/z: 172,2 (M+H)⁺.
9.11	2-fluoro-4-metilbenzaldeído (AstaTech) e cloreto de metilmagnésio a 3,4 M em 2-MeTHF	 hidrocloreto de (<i>R</i>)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etan-1-amina. ¹H RMN (500 MHz, clorofórmio-<i>d</i>) δ ppm 8,63–8,99 (m, 3H), 7,44–7,58 (m, 1H), 6,87–7,02 (m, 2H), 4,66–4,83 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,67–1,74 (m, 3H). LCMS (POS.) m/z: 137,2 (M-NH₂)⁺.
9.12	4-(trifluorometil)benzaldeído e brometo de etilmagnésio a	 hidrocloreto de (<i>S</i>)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-amina. LCMS (POS.) m/z: 204,2 (M+H)⁺.

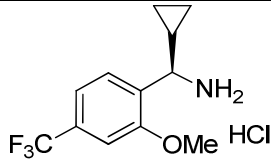
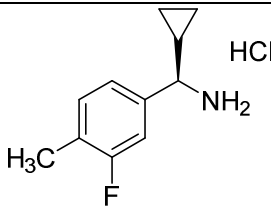
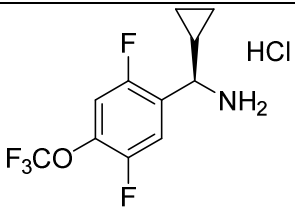
	3,0 M em éter de dietila	
9.13	4-(trifluorometil)benzaldeído e brometo de etilmagnésio a 3,0 M em éter de dietila	 hidrocloreto de (<i>R</i>)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-amina. LCMS (POS.) m/z: 204,2 (M+H)+.
9.14	4-(trifluorometil)benzaldeído	 hidrocloreto de (<i>S</i>)-ciclopropil(4-(trifluorometil)fenil)metanamina. LCMS (POS.) m/z: 199,2 (M-NH₂)⁺.
9.15	2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldeído (Sigma-Aldrich) e brometo de etilmagnésio a 3,0 M em éter de dietila	 hidrocloreto de (<i>S</i>)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propan-1-amina. LCMS (POS.) m/z: 222,2 (M+H)+.
9.16	2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldeído	

	e brometo de etilmagnésio a 3,0 M em éter de dietila	hidrocloreto de (<i>R</i>)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propan-1-amina. LCMS (POS.) m/z: 222,2 (M+H)+.
9.17	2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldeído e cloreto de isopropilmagnésio a 1,0 M em THF	 hidrocloreto de (<i>S</i>)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropan-1-amina. LCMS (POS.) m/z: 236,2 (M+H)+.
9.18	2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldeído e cloreto de isopropilmagnésio a 1,0 M em THF	 hidrocloreto de (<i>R</i>)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropan-1-amina. LCMS (POS.) m/z: 236,2 (M+H)+.
9.19	4-cloro-3-fluorobenzaldeído (Combi-Blocks Inc.) e brometo de etilmagnésio a 3,0 M em éter de dietila	 hidrocloreto de (<i>S</i>)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propan-1-amina. LCMS (POS.) m/z: 171,0 (M-NH2)+.

9.20	4-cloro-3-fluorobenzaldeído (Combi-Blocks Inc.) e brometo de etilmagnésio a 3,0 M em éter de dietila	 hidrocloreto de (<i>R</i>)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propan-1-amina. LCMS (POS.) m/z: 171,2 (M-NH₂)⁺.
9.21	3,5-difluorobenzaldeído e brometo de etilmagnésio a 3,0 M em éter de dietila	 hidrocloreto de (<i>S</i>)-1-(3,5-difluorofenil)propan-1-amina. LCMS (POS.) m/z: 172,2 (M+H)⁺.
9.22	3,5-difluorobenzaldeído e brometo de etilmagnésio a 3,0 M em éter de dietila	 hidrocloreto de (<i>R</i>)-1-(3,5-difluorofenil)propan-1-amina. LCMS (POS.) m/z: 172,2 (M+H)⁺.
9.23	4-cloro-2,5-difluorobenzaldeído (Combi-Blocks) e brometo de etilmagnésio a	 hidrocloreto de (<i>R</i>)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)propan-1-amina. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,51-8,81 (m, 3H), 7,76-7,89 (m,

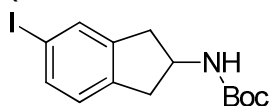
	3,0 M em éter de dietila	2H), 4,29-4,45 (m, 1H), 1,94-2,06 (m, 1H), 1,74-1,92 (m, 1H), 0,66-0,83 (m, 3H). LCMS (POS.) m/z: 206,2 (M+H)+.
9.24	4-cloro-3-fluorobenzaldeído (Combi-Blocks)	 hidrocloreto de (R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(ciclopropil)metanamina. ¹H RMN (500 MHz, clorofórmio-<i>d</i>) δ ppm 8,81-9,15 (m, 3H), 7,38-7,50 (m, 2H), 7,27 (s l, 1H), 3,65-3,73 (m, 1H), 3,52-3,56 (m, 1H), 0,30-0,83 (m, 4H).
9.25	4-cloro-2,5-difluorobenzaldeído (Combi-Blocks) e brometo de metilmagnésio a 3,4 M com 2-MeTHF	 hidrocloreto de (R)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)etan-1-amina. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,77 (s l, 3H), 7,82-7,93 (m, 1H), 7,72-7,82 (m, 1H), 4,53-4,66 (m, 1H), 1,44-1,59 (m, 3H).
9.26	1-bromo-4-(difluorometil)-2-fluorobenzeno e brometo de	 hidrocloreto de (R)-1-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)etan-1-amina. ¹H RMN

	metilmagnésio a 3,4 M com 2-MeTHF	(500 MHz, clorofórmio- <i>d</i>) δ ppm 8,27–8,96 (m, 3H), 7,75–7,84 (m, 1H), 7,00–7,10 (m, 1H), 6,84–6,92 (m, 1H), 6,18–6,49 (m, 1H), 4,66 (q, $J = 6,83$ Hz, 1H), 1,48–1,66 (m, 3H). LCMS (POS.) m/z : 173,2 (M-NH ₂) ⁺ .
9.27	1-bromo-4-(difluorometil)-2-fluorobenzeno	 hidrocloreto de (<i>R</i>)- ciclopropil(4-(difluorometil)-2- fluorofenil)metanamina. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,58– 8,94 (m, 3H), 7,86–8,00 (m, 1H), 7,48–7,64 (m, 2H), 6,92–7,29 (m, 1H), 3,79–3,96 (m, 1H), 3,27–3,51 (m, 1H), 1,31–1,48 (m, 1H), 0,60– 0,79 (m, 2H), 0,45–0,58 (m, 1H), 0,26–0,40 (m, 1H).
9.28	2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldeído com brometo de metilmagnésio a 3,4 M em 2- MeTHF	 hidrocloreto de (<i>R</i>)-1-(2-fluoro- 4-(trifluorometil)fenil)etanamina. LCMS (POS.) m/z: 208,2 (M+H)⁺.

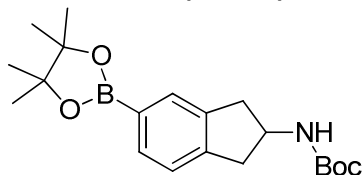
9.29	2-metoxi-4-(trifluorometil)benzaldeído (Alfa Aesar)	 hidrocloreto de (R)-ciclopropil(2-metóxi-4-(trifluorometil)fenil)metanamina. LCMS (POS.) m/z: 229,0 (M-NH₂)⁺.
9.30	3-fluoro-4-metilbenzaldeído	 hidrocloreto de (R)-ciclopropil(3-fluoro-4-metilfenil)metanamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,46 (s, 3H), 7,31 – 7,39 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 1,8, 7,7 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 1,21 – 1,31 (m, 1H), 0,64 – 0,73 (m, 1H), 0,47 – 0,60 (m, 2H), 0,38 (ddd, J = 4,6, 9,0, 10,4 Hz, 1H).
9.31	1-bromo-2,5-difluoro-4-(trifluorometóxi)benzeno	 hidrocloreto de (R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometóxi)fenil)metanamina. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

		8,73 (s l, 3 H) 8,03 (dd, J=10,90, 6,49 Hz, 1 H) 7,83 (dd, J=9,21, 6,62 Hz, 1 H) 3,83 (d l, J=9,86 Hz, 1 H) 1,35 - 1,44 (m, 1 H) 0,64 - 0,74 (m, 2 H) 0,51-0,58 (m, 1 H) 0,34 (dq, J=9,70, 4,98 Hz, 1 H). LCMS-ESI (POS.) m/z: 267,0 (M+H)+.

[00180] Intermediário 10.0: Preparação de 5-(trifluorometil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-amina

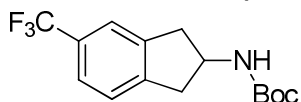


[00181] **Passo 1: Preparação de (5-iodo-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il)carbamato.** Um frasco de fundo redondo de 250 mL foi carregado com 5-iodo-2,3-di-hidro-1H-inden-2-amina (5,20 g, 20,0 mmol, Combi-Blocks, Inc.), Boc₂O (4,4 g, 20,0 mmol) e 20 mL de DCM. Enquanto à ta, 1-metilimidazol (2,1 g, 26,1 mmol) foi adicionado e foi permitido que a mistura resultante agitasse à ta durante 1 h. A reação foi depois concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (EtOAc a 0-50%/heptano) para dar (5-iodo-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il)carbamato de *terc*-butila (8,04 g). LCMS-ESI (POS.). m/z: 382,0 (M+Na)+.

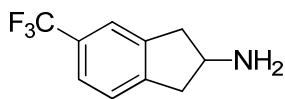


[00182] **Passo 2: Preparação de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il)carbamato.** Uma solução de bis(pinacolato)diboro (5,05 g,

19,91 mmol, Sigma-Aldrich), (5-iodo-2,3-di-hidro-1*H*-inden-2-il)carbamato de *terc*-butila (6,50 g, 18,10 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,739 g, 0,905 mmol) e acetato de potássio (7,10 g, 72,4 mmol) em 30 mL de DMF foi aquecida até 100 °C durante 12 h. A mistura reacional foi parcialmente concentrada e depois purificada diretamente por cromatografia em coluna de sílica gel (EtOAc a 0-50%/heptano) para proporcionar (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-2-il)carbamato de *terc*-butila (6,02 g). LCMS-ESI (POS.). m/z: 382,0 (M+Na)+.

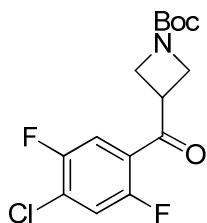


[00183] **Passo 3: Preparação de (5-(trifluorometil)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-2-il)carbamato de *terc*-butila.** Uma solução de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-2-il)carbamato de *terc*-butila (6,02 g, 16,76 mmol) em 100 mL de MeCN e 20 mL de DMF foi aquecida até 80 °C em uma placa de cristalização. (1,10-Fenantrolina)(trifluorometil)cobre (I) (7,86 g, 25,1 mmol) foi adicionada em porções de 1 g ao longo de uma hora. A mistura reacional foi depois diluída com sal de Rochelle aquoso saturado e foi extraída com DCM. Os orgânicos foram secos sobre MgSO₄ e concentrados. A purificação do resíduo em bruto por cromatografia em coluna de sílica gel (EtOAc a 0-50%/heptano) deu (5-(trifluorometil)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-2-il)carbamato de *terc*-butila (2,46 g). ¹H RMN (400 MHz, acetonitrila-*d*₃) δ ppm 7,14–7,55 (m, 3H), 5,47–5,66 (m, 1H), 4,31–4,42 (m, 1H), 3,16–3,31 (m, 2H), 2,74–2,92 (m, 2H), 1,41–1,49 (m, 9H).

**10.0**

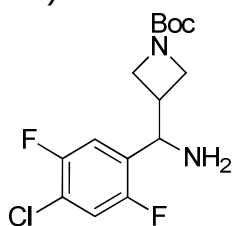
[00184] **Passo 4: Preparação de 5-(trifluorometil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-amina, Intermediário 10.0.** Uma solução de (5-(trifluorometil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il)carbamato de *terc*-butila (2,1 g, 7,0 mmol) em 10 mL de DCM foi tratada com TFA (5,40 mL, 70,0 mmol) e foi permitido que agitasse à ta durante 12 h. A mistura reacional foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna de fase reversa (Puriflash C18, (NH₄OH a 0,1% em MeOH) a 10-100%/(NH₄OH a 0,1% em água)] deu 5-(trifluorometil)-2,3-di-hidro-1H-inden-2-amina (0,49 g). LCMS-ESI (POS.). m/z: 202,2 (M+H)+.

[00185] **Intermediário 11.0: Preparação de 3-(amino(4-cloro-2,5-difluorofenil)metil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila**



[00186] **Passo 1: Preparação de 3 (4-cloro-2,5-difluorobenzoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila.** Zinco (0,60 g, 9,18 mmol) foi adicionado a um frasco de fundo redondo de 100 mL e suspenso em THF (20 mL). 1,2-Dibromoetano (0,073 mL, 0,848 mmol) foi depois adicionado e a reação foi aquecida até 65 °C durante 5 min e depois resfriado até à ta. Clorotrimetilsilano (0,090 mL, 0,706 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada durante 30 min adicionais à ta e 1-boc-3-iodoazetidina (1,23 g, 7,06 mmol) foi depois adicionada gota a gota. Após 45 min, a reação foi resfriada

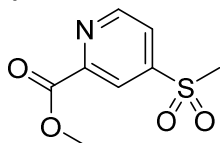
até -10 °C, e cloreto de lítio (0,90 g, 21,19 mmol, Sigma-Aldrich) e cianeto de cobre (I) (0,325 g, 10,60 mmol) foram introduzidos. Isto foi agitado durante 15 min seguido pela adição de cloreto de 4-cloro-2,5-difluorobenzoíla (1,20 g, 8,83 mmol). A reação foi depois aquecida até à ta e agitada durante 1,5 horas. A reação foi extinta com bicarbonato de sódio sat. e extraída com EtOAc, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. Purificada através de cromatografia em coluna (EtOAc a 10-20% em heptano) para originar o produto desejado como um sólido branco (1,6 g). ¹H RMN (500 MHz, clorofórmio-*d*) δ ppm 7,76 (d l, *J* = 2,72 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 5,71 Hz, 1H), 4,15–4,25 (m, 4H), 3,90–4,06 (m, 1H), 1,39–1,46 (m, 9H). LCMS-ESI (POS.). *m/z*: 354,2 (M+Na)⁺.

**11.0**

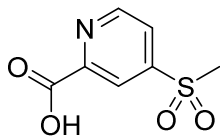
[00187] **Passo 2: Preparação de 3-(amino(4-cloro-2,5-difluorofenil)metil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila, Exemplo 11.0.** 3-(4-Cloro-2,5-difluorobenzoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila (1,6 g, 4,8 mmol) foi dissolvido em MeOH à ta. Adicionado acetato de amônio (3,47 g, 48,2 mmol) seguido por cianoboro-hidreto de sódio (0,91 g, 14,5 mmol) em porções. A mistura foi depois aquecida ao refluxo durante 1 h e depois resfriada até à ta, concentrada e, depois, dissolvida em NaHCO₃ aquoso saturado e EtOAc. Os orgânicos foram secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados até óleo incolor. A purificação através de cromatografia em coluna (EtOAc a 10-100%/heptanos) proporcionou o produto

desejado (0,88 g). ^1H RMN (500 MHz, clorofórmio-*d*) δ ppm 7,26–7,30 (m, 1H), 7,09–7,18 (m, 1H), 5,06–5,14 (m, 1H), 3,84–3,95 (m, 3H), 3,70–3,80 (m, 1H), 2,79–2,93 (m, 1H), 1,38–1,46 (m, 9H).

[00188] Intermediário 12.0: Preparação de ácido 4-(metilsulfonil)picolínico



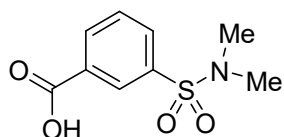
[00189] **Passo 1: Preparação de 4-(metilsulfonil)picolinato de metila.** A uma solução de 4-cloropicolinato de metila (5,0 g, 29,1 mmol, Combi-Blocks, Inc.) em NMP (45 mL) foram adicionados metanossulfinato de sódio (3,72 g, 36,4 mmol, Oakwood Chemical, Inc.), quinolina (0,345 g, 2,91 mmol) e cloreto de cobre (II) (0,392 g, 2,91 mmol). A mistura reacional foi agitada a 150 °C durante 5 h, depois foi permitido que resfriasse até à ta e foi extinta com água (50 mL). A mistura reacional foi extraída com DCM (3 x 50 mL), lavada com água (2 x 100 mL) e salmoura (100 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material em bruto foi purificado usando sílica gel (malha 60-120) eluindo com EtOAc a 55-70%/hexanos para dar 4-(metilsulfonil)picolinato de metila (2,5 g) como um sólido amarelo-pálido. ^1H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*): δ 9,07 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,02 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,15 (s, 3H). LCMS-ESI (POS.). m/z : 216,1 (M+H)+.



12.0

[00190] **Passo 2: Preparação de Síntese de ácido 4-(metilsulfonil)picolínico, Intermediário 12.0.** A uma solução de 4-(metilsulfonil)picolinato de metila (1,0 g, 4,65 mmol) em EtOH (12 mL) foi adicionada uma solução de NaOH a 1,5 M em água (12 mL). A mistura reacional foi agitada à ta durante 1 h e depois concentrada sob pressão reduzida. A solução aquosa restante foi resfriada até 10 °C e acidificada até pH 2 usando HCl a 3 N. O sólido precipitado foi coletado por filtração, lavado com água (2 x 20 mL) e seco sob vácuo para dar ácido 4-(metilsulfonil)picolínico (0,65 g) como um sólido esbranquiçado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,77 (s, 1H), 9,06 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H). LCMS-ESI (NEG). *m/z*: 200,1 (M-H)⁺.

[00191] **Intermediário 13.0: Preparação de ácido 3-(N,N-dimetilsulfamoyl)benzoico**

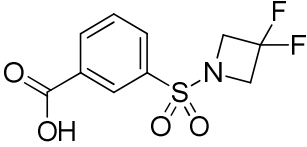
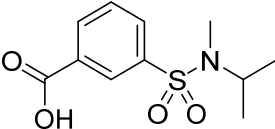
**13.0**

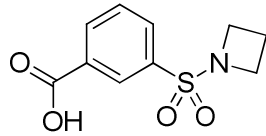
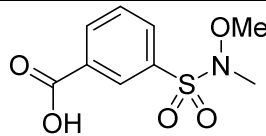
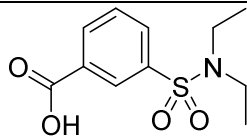
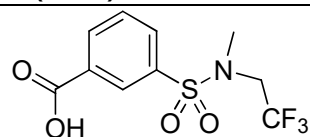
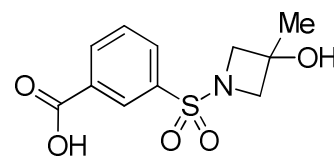
[00192] **Preparação de ácido 3-(N,N-dimetilsulfamoyl)benzoico, Intermediário 13.0.** A um frasco de fundo redondo foram adicionados dimetilamina (2,0 M em THF, 9,1 mL, 18,2 mmol) e DCM (40 mL). A solução foi resfriada até 0 °C e DIPEA (7,88 mL, 45,3 mmol) foi adicionada seguida por ácido 3-(clorossulfonil)benzoico (4,0 g, 18,1 mmol) em porções mantendo a temperatura < 5 °C. A reação foi agitada a 0 °C durante 2 h, depois NaOH a 1 N (50 mL) foi adicionado e as fases foram separadas. Os orgânicos foram lavados com NaOH a 1 N (2 x 50 mL) e os extratos aquosos foram coletados

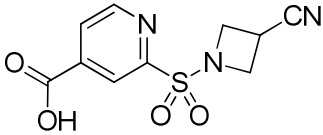
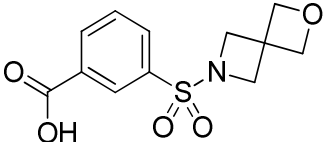
e acidificados com HCl conc. até pH 2. O precipitado resultante foi coletado por filtração e seco sob pressão reduzida para dar o produto desejado (2,93 g). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13,55 (s l, 1H), 8,23–8,29 (m, 1H), 8,18–8,22 (m, 1H), 7,95–8,06 (m, 1H), 7,74–7,85 (m, 1H), 2,63 (s, 6H). LCMS-ESI (POS.). m/z: 230,2 (M+H)+.

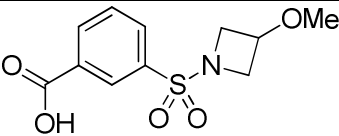
[00193] Os compostos apresentados na seguinte tabela foram sintetizados seguindo o procedimento descrito para o **Intermediário 13.0** usando substituições de materiais de partida como descrito.

Tabela 3

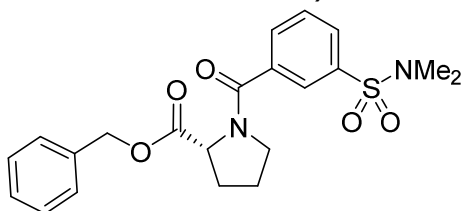
Interme- diário	Reagentes	Estrutura, Nome e Dados
13.1	hidrocloreto de 3,3-difluoroazetidina (Synthonix, Inc.)	 ácido 3-((3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil)benzoico. LCMS-ESI (POS.). m/z: 278,0 (M+H)+.
13.2	N-isopropilmetilamina (Acros Organics)	 ácido 3-(N-isopropil-N-metilsulfamoyl)benzoico. LCMS-ESI (POS.). m/z: 258,2 (M+H)+.

13.3	Azetidina (Matrix Scientific)	 ácido 3-(azetidin-1-ilsulfonil)benzoico. LCMS-ESI (POS.). m/z: 242,0 (M+H)+.
13.4	hidrocloreto de <i>N,O</i> -dimetil-hidroxilamina (ACROS Organics)	 ácido 3-(<i>N</i>-metóxi-<i>N</i>-metilsulfamoil)benzoico. LCMS-ESI (POS.). m/z: 246,0 (M+H)+.
13.5	Dietilamina	 ácido 3-(<i>N,N</i>-dietilsulfamoil)benzoico. LCMS-ESI (POS.). m/z: 258,2 (M+H)+.
13.6	(2,2,2-trifluoroetil)metilamina (Oakwood Products)	 ácido 3-(<i>N</i>-metil-<i>N</i>-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil)benzoico. LCMS-ESI (POS.). m/z: 298,0 (M+H)+.
13.7	hidrocloreto de 3-hidróxi-3-metilazetidina (Matrix Scientific)	

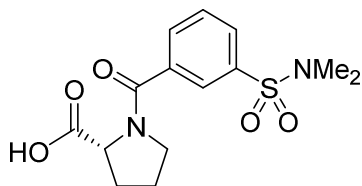
		ácido 3-((3-hidróxi-3-metilazetidin-1-il)sulfonil)benzoico. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,58 (s l, 1H), 8,30 (td, $J = 1,31, 7,85$ Hz, 1H), 8,24 (t, $J = 1,55$ Hz, 1H), 8,00-8,10 (m, 1H), 7,84 (t, $J = 7,77$ Hz, 1H), 5,61 (s l, 1H), 3,60 (d, $J = 8,50$ Hz, 2H), 3,46 (d, $J = 8,19$ Hz, 2H), 1,21 (s, 3H).
13.8	hidrocloreto de ácido 2-(clorossulfonil)isonicotínico (Astatech) hidrocloreto de 3-ciano-azetidina (Advanced Chem Blocks)	 ácido 2-((3-cianoazetidina-1-il)sulfonil)isonicotínico. LCMS-ESI (POS.). m/z: 268,0 (M+H)+.
13.9	2-oxo-6-azaespiro[3.3]heptano (JW Pharma Lab)	 ácido 3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilsulfonil)benzoico. LCMS-ESI (POS.). m/z: 284,2 (M+H)+.

13.10	hidrocloreto de 3-metoxiazetidina (JW Pharma Lab)	 ácido 3-((3-metoxiazetididin-1-yl)sulfonyl)benzoico. LCMS-ESI (POS.). m/z: 272,2 (M+H)+.

[00194] Intermediário 14.0: Preparação de ácido 3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)benzoico

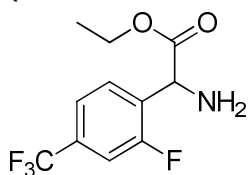


[00195] **Passo 1: Preparação de (3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)benzoil)-D-prolinato de benzila.** A um frasco redondo de 250 mL foram adicionados ácido 3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)benzoico (1,8 g, 7,9 mmol), TBTU (2,5 g, 7,9 mL mmol), hidrocloreto de pirrolidina-2-carboxilato de (*R*)-benzila (1,9 g, 7,9 mmol) e diclorometano (40 mL). Após resfriamento até 0 °C, DIPEA (4,1 mL, 23,6 mmol) foi adicionada. Foi permitido que a reação aquecesse até 23 °C e foi agitada durante 5 h adicionais, depois HCl a 1 N (20 mL) foi adicionado. Os orgânicos foram separados e concentrados sob pressão reduzida e o resíduo em bruto foi purificado usando cromatografia em sílica gel (EtOAc a 50-100%/heptanos) para se obter o produto desejado como um óleo viscoso. LCMS-ESI (POS.). m/z: 417,2 (M+H)+.

**14.0**

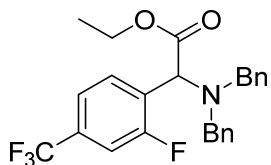
[00196] **Passo 2: Preparação de (3-(N,N-dimetilsulfamoilbenzoil)-D-prolina, Intermediário 14.0.** A um vaso de pressão foram adicionados (3-(N,N-dimetilsulfamoil)benzoil)-D-prolinato (3,27 g, 7,85 mmol) e metanol (40 mL). A solução foi aspergida e retrocheia com nitrogênio. Pd/C a 10% (0,084 g, 0,785 mmol) foi cuidadosamente adicionado e o vaso foi carregado com hidrogênio (40 psi) e agitado durante 12 h à ta. A solução foi filtrada através de Celite e concentrada para dar o produto em bruto. A purificação usando cromatografia em coluna de sílica gel (MeOH a 0-10%:DCM) proporcionou o produto desejado como um óleo viscoso (2,27 g). LCMS-ESI (POS.). m/z: 327,0 (M+H)+.

[00197] **Intermediário 15.0: Preparação de hidrocloreto de (rac)-1-(amino(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)ciclopropan-1-ol**



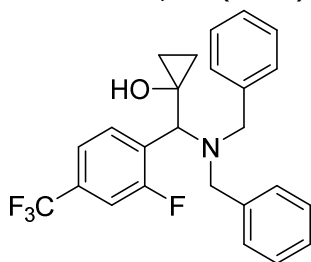
[00198] **Passo 1: Preparação de (rac)-2-amino-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etila.** Um frasco de fundo redondo de 250 mL foi carregado com ácido 2-amino-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acético (22,1 g, 93 mmol) e etanol (200 mL). A essa solução foi adicionado cloreto de tionila (20,4 mL, 280 mmol). O frasco foi ajustado com um condensador de refluxo e aquecido até ao refluxo.

Após 3 horas, a mistura foi resfriada e os voláteis foram concentrados sob pressão reduzida. O óleo foi azeotropado com etanol (50 mL x3). O material em bruto foi diluído com acetato de etila (~150 mL) e HCl a 6 N (200 mL) e agitado durante 30 minutos, depois transferido para um funil de separação. Os orgânicos foram extraídos com água (150 mL x5). O pH da água foi ajustado até ~8 usando hidróxido de sódio a 6 N e depois extraído com clorofórmio (50 mL x5) para dar *(rac)*-2-amino-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetato (7,28 g, 27,5 mmol) como um sólido esbranquiçado. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,74 (t l, *J* = 7,46 Hz, 1H) 7,54–7,69 (m, 2H) 4,80 (s, 1H) 4,05–4,15 (m, 2H) 2,40 (s l, 2H) 1,12 (t, *J* = 7,01 Hz, 3H). LCMS-ESI (POS.). *m/z*: 266,2 (M+H)⁺.



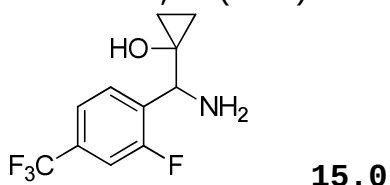
[00199] **Passo 2: Preparação de *(rac)*-2-(dibenzilamino)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etila** Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com *(rac)*-2-amino-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetato (7,3 g, 27,5 mmol) e suspenso em acetonitrila (70 mL). A essa suspensão foi adicionada DIPEA (19,2 mL, 110 mmol) seguida por (bromometil)benzeno (13,1 mL, 110 mmol). O frasco foi ajustado com um condensador e aquecido até ao refluxo. Após 21 horas, os conteúdos do frasco foram concentrados sob pressão reduzida e os sólidos resultantes foram dissolvidos com DCM e purificados por cromatografia em sílica gel eluindo com acetato de etila a 0-10%/heptano para proporcionar o

produto desejado (10,98 g) como um óleo amarelo-pálido. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,56–7,82 (m, 3H) 7,19–7,43 (m, 10H) 3,26–4,26 (m, 7H) 1,11–1,30 (m, 3H). LCMS-ESI (POS.). m/z : 446,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



[00200] **Passo 3: Preparação de (rac)-1-((dibenzilamino)(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)ciclopropan-1-ol.** Um frasco de fundo redondo de 250 mL foi carregado com (rac)-2-(dibenzilamino)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etila (11 g, 24,7 mmol) e diluído com THF (82 mL). Enquanto à ta, isopropóxido de titânio (IV) (3,7 mL, 12,3 mmol) foi adicionado. Brometo de etilmagnésio a 3,0 M em éter de dietila (30,0 mL, 90 mmol) foi depois adicionado gota a gota através de bomba de seringa ao longo do decurso de 1,75 horas. Imediatamente após a adição estar completa, a mistura reacional foi extinta com uma solução saturada de NH_4Cl . Após agitação à ta durante 30 minutos adicionais, a mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite, transferida para um funil de separação e diluída com acetato de etila (250 mL). As camadas foram separadas e o aquoso foi extraído com acetato de etila (50 mL x3). Os extratos orgânicos combinados foram secos com sulfato de magnésio, filtrados, concentrados sob pressão reduzida e purificados por cromatografia em sílica gel eluindo com acetato de etila a 0-10%/heptano para

dar o produto desejado (6,96 g) como um óleo amarelo-pálido, viscoso. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,19 (t l, $J = 7,46$ Hz, 1H) 7,58–7,66 (m, 2H) 7,25–7,35 (m, 8H) 7,17–7,24 (m, 2H) 5,46 (s, 1H) 3,93 (d l, $J = 14,14$ Hz, 2H) 3,67 (d l, $J = 14,14$ Hz, 2H) 3,57 (s, 1H) 0,84–0,93 (m, 1H) 0,52–0,60 (m, 1H) 0,40–0,51 (m, 1H) 0,22–0,33 (m, 1H). LCMS-ESI (POS.). m/z : 430,0 ($M+H$) $^+$.



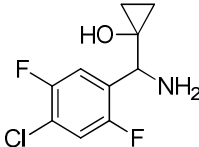
[00201] **Passo 4: Preparação de (*rac*)-1-(amino(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)ciclopropan-1-ol,**

Intermediário 15.0. Um frasco de pressão de 125 mL foi carregado com Pd/C a 10% (0,077 g, 0,871 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio. Etanol (50 mL) foi adicionado seguido por (*rac*)-1-((dibenzilamino)(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)ciclopropan-1-ol (3,74 g, 8,71 mmol). O frasco foi selado, carregado com 25-35 psi com hidrogênio. Após 1 hora, Celite foi adicionada e a pasta semifluida foi filtrada. O bolo de filtração foi lavado com etanol (25 mL x 5) para dar 1,99 g de produto desejado como um sólido verde-escuro. Os sólidos foram depois dissolvidos em 5 mL de acetato de etila e HCl a 4,0 M em dioxano (10 mL), agitado durante 15 minutos à ta. A mistura foi concentrada e triturada com acetato de etila para dar (*rac*)-1-(amino(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)ciclopropan-1-ol (1 g) como um sólido cinza. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,68 (s l, 3H) 7,91 (t, $J = 7,59$ Hz, 1H) 7,72–7,85 (m, 2H) 6,01 (s, 1H)

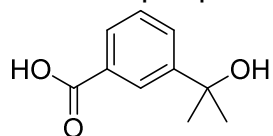
4,27 (s, 1H) 0,79-0,95 (m, 2H) 0,62-0,76 (m, 2H). LCMS-ESI (POS.). m/z: 250,2 (M+H)+.

[00202] Os compostos apresentados na seguinte tabela foram sintetizados seguindo o procedimento descrito para o **Intermediário 15.0** usando substituições de materiais de partida como descrito.

Tabela 4

Interme- diário	Reagentes	Estrutura, Nome e Dados
15.1	2-amino-2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)acetato de metila (AP Bioscience)	 1-(amino(4-cloro-2,5-difluorofenil)metil)ciclopropanol LCMS-ESI (POS.) m/z: 234,1 (M+H)+.

[00203] Intermediário 16.0: Preparação de ácido 3-(2-hidroxipropan-2-il)benzoico

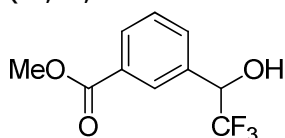


16.0

[00204] Passo 1: Preparação de ácido 3-(2-hidroxipropan-2-il)benzoico, Intermediário 16.0. Ácido 3-acetilbenzoico (5 g, 30,5 mmol) foi suspenso em THF (150 mL) e resfriado até -78 °C. Solução de brometo de metilmagnésio a 3,4 M em 2-MeTHF (22,4 mL, 76 mmol) foi adicionada gota a gota ao longo de 15 min e depois agitada a -78 °C durante 3 h adicionais. A reação foi depois extinta com HCl a 1 M (20 mL) e extraída com EtOAc (2 x 100 mL). Os orgânicos foram secos usando

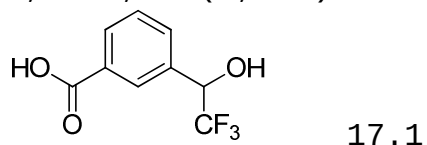
Na₂SO₄, filtrados e concentrados para entregar o produto desejado. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,71–13,04 (m, 1H), 8,03–8,13 (m, 1H), 7,73–7,80 (m, 1H), 7,66–7,73 (m, 1H), 7,39–7,49 (m, 1H), 5,08–5,19 (m, 1H), 1,37–1,48 (m, 6H).

[00205] Intermediário 17.1: Preparação de ácido 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzoico



[00206] Passo 1: Preparação de 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzoato de metila Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 3-formilbenzoato de metila (3,28 g, 20,0 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (2,0 M em THF, 15,0 mL, 30,0 mmol) em THF (40,0 mL). A reação foi resfriada até 0 °C e depois TBAF (solução a 1,0 M em THF, 0,50 mL, 0,50 mmol) foi adicionado. Foi permitido que a mistura aquecesse até à ta e após agitação durante 1 hora a essa temperatura outros 4,0 mL de TBAF a 1 M em THF foram adicionados. A mistura foi depois concentrada, diluída com acetato de etila, depois lavada com NaHCO₃ aquoso saturado, água, salmoura. Os orgânicos foram secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados para dar uma goma marrom. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (acetato de etila a 5-30%/heptano) para dar 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzoato de metila (3,69 g) como um sólido branco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,12 (s, 1H), 7,98 (dd, *J* = 7,78, 1,30 Hz, 1H), 7,77 (d l, *J* = 7,79 Hz,

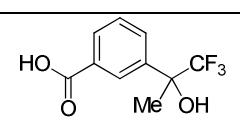
1H), 7,58 (t, $J = 7,79$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 5,45$ Hz, 1H), 5,30–5,36 (m, 1H). LCMS-ESI (POS.) m/z : 235,2 (M+H)+.



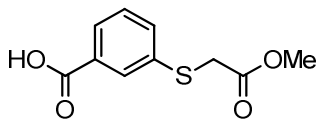
[00207] Passo 2: Preparação de ácido 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzoico, Intermediário 17.1. Um frasco de fundo redondo de 25 mL foi carregado com 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzoato de metila (500 mg, 2,14 mmol), hidróxido de lítio a 2 M em água (1,60 mL, 3,20 mmol) em THF (8,5 mL). A reação foi agitada a 23 °C durante 18 horas. A reação foi concentrada para dar um sólido branco e usada sem purificação adicional. LCMS-ESI (POS.) m/z : 221,2 (M+H)+.

[00208] Os compostos apresentados na seguinte tabela foram sintetizados seguindo o procedimento descrito para o Intermediário 17.1 usando substituições de materiais de partida como descrito.

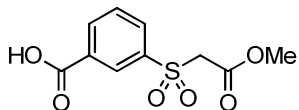
Tabela 5

Interme- diário	Reagentes	Estrutura, Nome e Dados
17.0	3- acetilbenzoato de metila (Accela)	 ácido 3-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzoico LCMS-ESI (POS.) m/z: 235,2 (M+H)+.

[00209] Intermediário 18.0: Preparação de ácido 3-((2-metóxi-2-oxoetil)sulfonil)benzoico

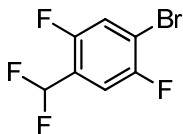


[00210] **Passo 1: Preparação de ácido 3-((2-metóxi-2-oxoetil)tio)benzoico** Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com carbonato de potássio anidro (610 mg, 4,41 mmol), ácido 3-mercaptobenzoico (340 mg, 2,205 mmol, TCI America), éster de metila de ácido cloroacético (193 µL, 2,21 mmol) e acetonitrila (4,4 mL). A reação foi agitada à ta durante 2 h, depois diluída com água (10 mL). O pH foi ajustado até 1 usando HCl a 6 N e depois extraído com DCM (3x 25 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, passados através de filtro de separação de fases e concentrados para dar um sólido branco que foi usado sem purificação adicional. LCMS-ESI (POS.) m/z: 249,0(M+Na)+.

**18.0**

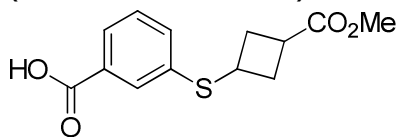
[00211] **Passo 2: Preparação de ácido 3-((2-metóxi-2-oxoetil)sulfonil)benzoico, Intermediário 18.0.** Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com ácido 3-((2-metóxi-2-oxoetil)tio)benzoico (450 mg, 2,0 mmol), MCPBA (936 mg, 4,2 mmol) em DCM (8,0 mL). A reação foi depois agitada a 23 °C durante 2 horas, concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (AcOH:MeOH 10:1 a 0-5% em DCM) para originar o produto desejado como um sólido branco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,42–13,74 (m, 1H), 8,37–8,46 (m, 1H), 8,26–8,35 (m, 1H), 8,11–8,22 (m, 1H), 7,71–7,87 (m, 1H), 4,71–4,84 (m, 2H), 3,51–3,65 (m, 3H).

[00212] Intermediário 19.0: 4-bromo-2,5-difluorobenzaldeído

**19.0**

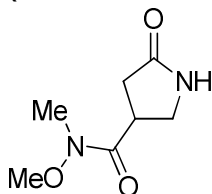
[00213] **Passo 1: Preparação de 4-bromo-2,5-difluorobenzaldeído, Intermediário 19.0.** Um frasco de fundo redondo de 250 mL foi carregado com 4-bromo-2,5-difluorobenzaldeído (5,0 g, 22,6 mmol), tri-hidrofluoreto de trietilamina (7,44 mL, 45,2 mmol) e DCM (45,2 mL). A solução foi resfriada até 0 °C seguida por adição de tetrafluoroborato de (dietilamino)difluorossulfônio (Xtalfluor-E®, 10,4 g, 45,2 mmol). A reação foi agitada durante 1 h a 0 °C e depois foi permitido que aquecesse até à ta e foi agitada durante 2 h adicionais. A solução foi depois resfriada até 0 °C seguida por adição gota a gota de NaOH a 1 N até pH 7. A mistura foi diluída com DCM, as camadas foram separadas, os orgânicos foram passados através de uma coluna de separação de fases e, depois, concentradas para dar um óleo marrom. ¹H RMN (500 MHz, clorofórmio-*d*) δ ppm 7,32–7,45 (m, 2H), 6,68–6,98 (m, 1H).

[00214] Intermediário 20.0: Ácido 3-((3-(metoxycarbonil)ciclobutil)tio)benzoico

**20.0**

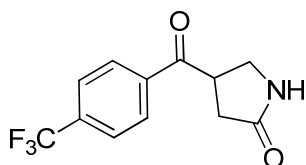
[00215] **Passo 1: Preparação de Ácido 3-((3-(metoxycarbonil)ciclobutil)tio)benzoico, Intermediário 20.0.** Uma mistura de ácido 3-mercaptopbenzoico (2,1 g, 13,5 mmol), 3-clorociclobutanocarboxilato de metila (4,0 g, 26,9 mmol; adquirido como uma mistura diastereoisomérica 9:1 (favorecendo *trans*) a partir da Synthonyx, Inc.) e carbonato

de potássio (7,43 g, 53,8 mmol) em DMF foi agitada a 50 °C durante 16 h. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄ e concentradas sob pressão reduzida. O material em bruto foi purificado por MPLC usando sílica gel e eluindo com EtOAc a 0-40%/EtOH (3:1) em heptano para proporcionar ácido 3-((3-(metoxycarbonil)ciclobutil)tio)benzoico (2,02 g) como pó branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,91-13,22 (m, 1H), 7,74-7,77 (m, 2H), 7,44-7,49 (m, 2H), 3,96 (tt, *J* = 7,77, 8,97 Hz, 1H), 3,56-3,61 (m, 3H), 3,11-3,23 (m, 1H), 2,67-2,73 (m, 2H), 2,10-2,21 (m, 2H). LCMS-ESI (POS.) *m/z*: 289,0 (M+Na)⁺. [00216] Intermediário 21.0: 4-(4-(trifluorometil)benzoil)pirrolidin-2-ona

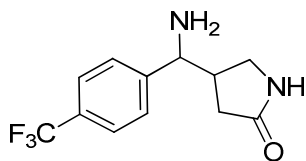


[00217] **Passo 1: Preparação de *N*-metóxi-*N*-metil-5-oxopirrolidina-3-carboxamida.** Uma solução de ácido 5-oxopirrolidina-3-carboxílico (1,0 g, 7,8 mmol), DIPEA (2,71 mL, 15,49 mmol) e hidrocloreto de *N,O*-dimetil-hidroxilamina (0,755 g, 7,75 mmol) em DCM (20 mL) foi resfriada até 0 °C. Hidrocloreto de EDC (1,6 g, 8,5 mmol) foi adicionado e foi permitido que a mistura reacional aquecesse até à ta e agitasse durante 3 h adicionais. A mistura foi diluída com solução saturada de NaHCO₃ e a camada aquosa foi extraída com DCM (25 mL, 5x). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material em bruto foi purificado por MPLC usando

sílica gel eluindo com um gradiente de EtOAc a 10-100%/EtOH (3:1) em heptano para proporcionar *N*-metóxi-*N*-metil-5-oxopirrolidina-3-carboxamida (0,88 g) como óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, clorofórmio- d) δ 6,08-6,25 (m, 1H), 3,65-3,77 (m, 4H), 3,56-3,63 (m, 2H), 2,64-2,79 (m, 1H), 2,52 (dd, J = 9,48, 16,95 Hz, 1H).



[00218] **Passo 2: Preparação de 4-(4-(trifluorometil)benzoil)pirrolidin-2-ona.** *N*-metóxi-*N*-metil-5-oxopirrolidina-3-carboxamida (0,27 g, 1,57 mmol) e 1-bromo-4-(trifluorometil)benzeno (0,98 g, 4,39 mmol) foram dissolvidos em THF (6,3 mL) e resfriados até -78 °C. Uma solução de *n*-BuLi (1,6 M em hexanos, 1,69 mL, 4,23 mmol) foi adicionada gota a gota e a mistura reacional foi agitada a -78 °C durante 20 min adicionais. A reação foi diluída com EtOAc e extinta com solução aquosa saturada de NH_4Cl e diluída com EtOAc. Os orgânicos foram separados, secos sobre MgSO_4 , filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em heptano e filtrado para dar 4-(4-(trifluorometil)benzoil)pirrolidin-2-ona (0,20 g) como sólido branco. LCMS-ESI (POS.) m/z : 258,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



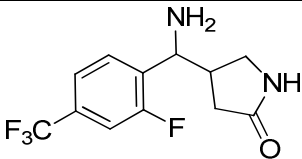
21.0

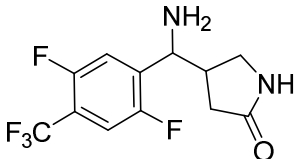
[00219] **Passo 3: Preparação de 4-(amino(4-(trifluorometil)fenil)metil)pirrolidin-2-ona, Intermediário 21.0.** Uma solução de 4-(4-

(trifluorometil)benzoil)pirrolidin-2-ona (0,2 g, 0,78 mmol) em metanol (7,8 mL) foi tratada com acetato de amônio (0,6 g, 7,8 mmol) e cianoboro-hidreto de sódio (0,147 g, 2,3 mmol). A mistura reacional foi agitada à ta durante 16 h e depois concentrada e dividida entre DCM e NaHCO₃ aquoso saturado. A camada aquosa foi extraída com DCM, e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre MgSO₄, filtrados e concentrados para originar 4-(amino(4-(trifluorometil)fenil)metil)pirrolidin-2-ona em bruto como óleo amarelo-pálido. Este produto foi diretamente usado na reação subsequente sem purificação adicional. LCMS-ESI (POS.) m/z: 259,0 (M+H)⁺.

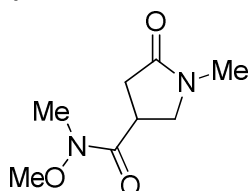
[00220] Os compostos apresentados na seguinte tabela foram sintetizados seguindo o procedimento descrito para o **Intermediário 21.0** usando substituições de materiais de partida como descrito.

Tabela 6

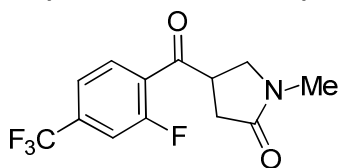
Intermediário	Reagentes	Estrutura, Nome e Dados
21.1	1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzeno (Combi-Blocks, Inc)	 4-(amino(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)pirrolidin-2-ona LCMS-ESI (POS.) m/z: 291,0 (M+H)⁺

21.2	1-bromo-2,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzeno (Combi-Blocks)	 4-(amino(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)pirrolidin-2-ona LCMS-ESI (POS.) m/z: 295,1 (M+H)+

[00221] Intermediário 22.0: 4-(2-Fluoro-4-(trifluorometil)benzoil)pirrolidin-2-ona

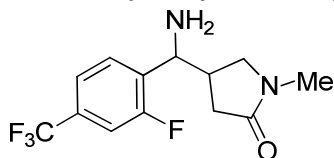


[00222] **Passo 1: Preparação de N-Metóxi-N,1-dimetil-5-oxopirrolidina-3-carboxamida.** Este composto foi preparado a partir de ácido 1-metil-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (1,00 g, 6,99 mmol) da mesma maneira que aquela descrita na preparação de **21.0**. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,66-3,72 (m, 3H), 3,52-3,59 (m, 2H), 3,34-3,38 (m, 1H), 2,68-2,73 (m, 3H), 2,41-2,46 (m, 2H).



[00223] **Passo 2: Preparação de 4-(2-Fluoro-4-(trifluorometil)benzoil)-1-metilpirrolidin-2-ona.** Este composto foi preparado a partir de N-metóxi-N,1-dimetil-5-oxopirrolidina-3-carboxamida (0,98 g, 5,26 mmol) e 1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzeno (1,79 g, 7,37 mmol) da mesma maneira que aquela descrita na preparação de **21.0**, exceto que o produto em bruto foi purificado por MPLC usando

sílica gel eluindo com um gradiente de EtOAc a 0-35%/EtOH misto (3:1) em heptano. LCMS-ESI (POS.) m/z: 290,2 (M+H)⁺.

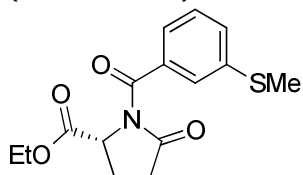
**22.0**

[00224] **Passo 3: Preparação de 4-(amino(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona, Intermediário 22.0.** Uma mistura de 4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil)-1-metilpirrolidin-2-ona (0,21 g, 0,73 mmol), acetato de potássio (0,106 g, 1,70 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,065 g, 1,55 mmol) em DCM (4 mL) foi agitada a 50 °C durante 12 h. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água. As frações aquosas foram extraídas com EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar o produto de oxima em bruto 4-((2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(hidróxi-imino)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona (0,20 g). LCMS-ESI (POS.) m/z: 305,0 (M+H)⁺. Este produto foi diretamente usado na reação subsequente sem purificação adicional.

[00225] A um frasco de pressão de 25 mL foi adicionada uma solução de 4-((2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(hidróxi-imino)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona (0,20 g, 0,657 mmol) em AcOH (3 mL). Zinco em pó (420 mg, 6,57 mmol) foi adicionado e a mistura reacional agitada a 50 °C durante 12 h. O sólido restante foi separado por filtração, o filtrado foi concentrado, dissolvido em DCM e tratado com NaHCO₃ aquoso saturado. A mistura bifásica foi agitada durante 10 min, depois extraída

com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas para originar 4-(amino(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona em bruto como óleo amarelo. Este produto foi diretamente usado nas reações subsequentes sem purificação adicional. LCMS-ESI (POS.) m/z : 291,2 ($M+H$)⁺.

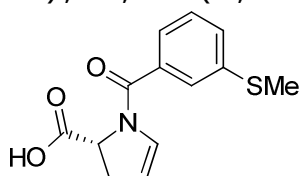
[00226] Intermediário 23.0: ácido (*R*)-1-(3-(metiltio)benzoil)-2,3-di-hidro-1*H*-pirrol-2-carboxílico



[00227] **Passo 1: Preparação de 1-(3-(Metiltio)benzoil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de (*R*)-etila.** A um frasco de 25 mL foram adicionados ácido 3-(metiltio)benzoico (0,3 g, 1,78 mmol), DCM (3,5 mL) e algumas gotas de DMF. Cloreto de oxalila (0,19 mL, 2,14 mmol) foi adicionado gota a gota, e a mistura reacional foi agitada à *ta* durante 2 h. O solvente foi evaporado para originar produto de cloreto de ácido em bruto como sólido amarelo que foi diretamente usado na reação subsequente sem purificação.

[00228] A um frasco de 25 mL foram adicionados 5-oxopirrolidina-2-carboxilato de (*R*)-etila (0,18 g, 1,13 mmol), DIPEA (0,586 mL, 4,53 mmol), DMAP (0,028 g, 0,227 mmol) e DCM (4,25 mL). O cloreto de ácido de acima (0,317 g, 1,7 mmol) foi adicionado em várias porções ao longo de 5 min, e a mistura reacional resultante foi agitada à *ta* durante 12 h. A reação foi extinta com NaHCO_3 aquoso saturado, e a fração aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 , filtradas e

concentradas sob pressão reduzida. O material em bruto foi purificado por MPLC usando sílica gel e eluindo com EtOAc a 0-30% em heptano para proporcionar 1-(3-(metiltio)benzoil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de (*R*)-etila (0,34 g) como óleo incolor. LCMS-ESI (POS.) m/z : 308,2 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,50-7,58 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 1H), 4,89 (dd, J = 3,89, 8,86 Hz, 1H), 4,28 (dq, J = 0,98, 7,14 Hz, 2H), 2,69-2,85 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,42-2,54 (m, 4H), 2,18 (dq, J = 4,15, 8,91 Hz, 1H), 1,32 (t, J = 7,10 Hz, 3H).

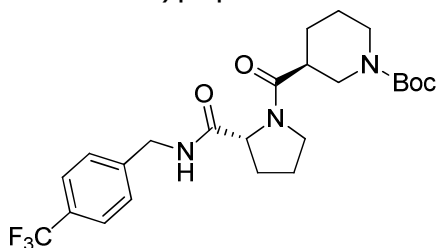
**23.0**

[00229] **Passo 2: Preparação de ácido (*R*)-1-(3-(metiltio)benzoil)-2,3-di-hidro-1H-pirrol-2-carboxílico, Intermediário 23.0.** Uma solução de 1-(3-(metiltio)benzoil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de (*R*)-etila (0,35 g, 1,14 mmol) em tolueno (7,6 mL) foi resfriada até -78 °C e tratada com Li(Et)₃BH (1 M em THF, 1,25 mL, 1,25 mmol) gota a gota. Após 30 min a -78 °C, DIPEA (1,03 mL, 7,97 mmol) e DMAP (0,014 g, 0,11 mmol) foram adicionados, seguidos por adição gota a gota de TFAA (0,178 mL, 1,25 mmol). Foi permitido que a mistura reacional aquecesse até à t_a e agitasse durante 3 h adicionais. A reação foi concentrada e o material em bruto foi purificado por MPLC usando sílica gel e eluindo com EtOAc a 0-30% em heptano para proporcionar 1-(3-(metiltio)benzoil)-2,3-di-hidro-1H-pirrol-2-carboxilato de (*R*)-etila (0,087 g) como óleo amarelo. LCMS-ESI (POS.) m/z : 292,2 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,32-7,46 (m,

4H), 6,52 (s l, 1H), 5,14 (s l, 1H), 5,01 (dd, $J = 4,87$, 11,40 Hz, 1H), 4,26-4,33 (m, 2H), 3,06-3,21 (m, 1H), 2,69-2,81 (m, 1H), 2,51-2,52 (m, 3H), 1,30-1,36 (m, 3H).

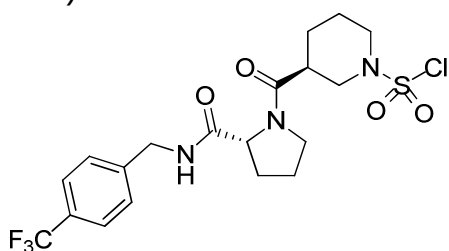
[00230] 1-(3-(Metiltio)benzoil)-2,3-di-hidro-1H-pirrol-2-carboxilato de (*R*)-etila (0,08 g, 0,275 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (1,4 mL) e tratado com hidróxido de lítio (0,032 g, 1,373 mmol). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h e depois diluída com água e acidificada com HCl a 1 N até pH = 3. A mistura foi extraída com EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para originar ácido (*R*)-1-(3-(metiltio)benzoil)-2,3-di-hidro-1H-pirrol-2-carboxílico em bruto como óleo amarelo-pálido. Este material foi diretamente usado em reações subsequentes sem purificação adicional. LCMS-ESI (POS.) m/z : 264,2 ($M+H$)⁺.

[00231] Intermediário 24.0: Cloreto de (*S*)-3-((*R*)-2-((4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)pirrolidina-1-carbonil)piperidina-1-sulfonila



[00232] Passo 1: Preparação de 3-((*R*)-2-((4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)pirrolidina-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato de (*S*)-terc-butila. A uma solução de ácido (*S*)-1-Boc-piperidina-3-carboxílico (93 mg, 0,404 mmol) e TBTU (142 mg, 0,441 mmol) em DCM (15,7 mL) é adicionada DIPEA (0,23 mL, 1,29 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 5 min e depois tratada com (*R*)-*N*-(4-

(trifluorometil)benzil)pirrolidina-2-carboxamida (100 mg, 0,367 mmol) como uma solução em DCM (2 mL). Após 1 hora, o solvente foi evaporado, e a mistura foi purificada por MPLC usando sílica gel eluindo com um gradiente de EtOAc a 5-40%/EtOH misto (3:1) em heptano para proporcionar 3-((*R*)-2-((4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)pirrolidina-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butila (148 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,29-8,79 (m, 1H), 7,60-7,77 (m, 2H), 7,36-7,57 (m, 2H), 4,23-4,51 (m, 3H), 3,81-4,08 (m, 2H), 3,42-3,73 (m, 2H), 3,27-3,38 (m, 1H), 2,05-2,25 (m, 1H), 1,71-2,01 (m, 4H), 1,43-1,68 (m, 2H), 1,31-1,42 (m, 10H).



24.0

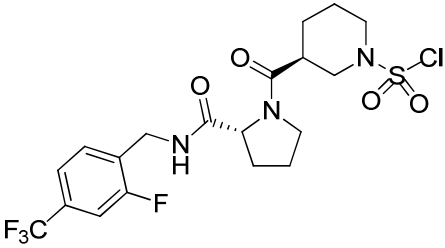
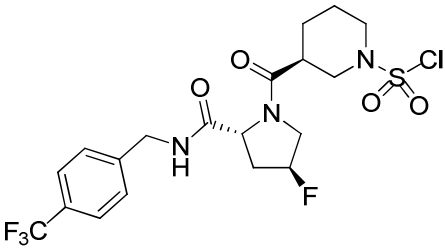
[00233] Passo 2: Preparação de cloreto de (*S*)-3-((*R*)-2-((4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)pirrolidina-1-carbonil)piperidina-1-sulfonila, Intermediário 24.0. 3-((*R*)-2-((4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)pirrolidina-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butila (4,48 g, 9,27 mmol) foi dissolvido em DCM (50 mL). TFA (25 mL) foi adicionado lentamente, e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. A reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em DCM e lavado com NaOH a 2 N. As camadas orgânicas foram secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar (*R*)-1-((*S*)-piperidina-3-carbonil)-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)pirrolidina-2-carboxamida em bruto

(3,55 g). LCMS-ESI (POS.) m/z : 384,2 (M+H)⁺. 2,74 g (7,15 mmol) deste produto foram dissolvidos em DCM (84,0 mL) e resfriados até -30 °C. A esta solução foram adicionados DIPEA (2,49 mL, 14,30 mmol) e cloreto de sulfurila (1,74 mL, 21,5 mmol). Foi permitido que a mistura reacional aquecesse até à temperatura ambiente e foi agitada durante 1 h adicional. A reação foi concentrada e a mistura foi purificada por MPLC usando sílica gel eluindo EtOAc a 5-50%/EtOH (3:1) em heptano para proporcionar cloreto de (S)-3-((R)-2-((4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)pirrolidina-1-carbonil)piperidina-1-sulfonila (2,88 g). ¹H RMN (500 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,58 (d, J = 8,17 Hz, 2H), 7,37 (d l, J = 8,04 Hz, 3H), 4,61 (dd, J = 2,21, 8,04 Hz, 1H), 4,49-4,57 (m, 1H), 4,38-4,47 (m, 1H), 3,92 (d ld, J = 1,88, 12,00 Hz, 2H), 3,45-3,70 (m, 2H), 3,03 (t, J = 11,68 Hz, 1H), 2,82-2,89 (m, 1H), 2,76-2,81 (m, 1H), 2,44 (qdd, J = 3,00, 6,34, 9,33 Hz, 1H), 2,14-2,30 (m, 1H), 2,01-2,11 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 3H), 1,74-1,86 (m, 1H), 1,44-1,57 (m, 1H).

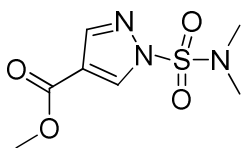
[00234] Os compostos apresentados na seguinte tabela foram sintetizados seguindo o procedimento descrito para o **Intermediário 24.0** usando substituições de materiais de partida como descrito.

Tabela 7

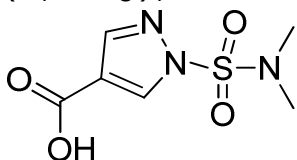
Intermediário	Reagentes	Estrutura, Nome e Dados

24.1	2-fluoro-4-(trifluorometil)benzilamina (Enamine, Ltd.).	 cloreto de (S)-3-((R)-2-((2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)pirrolidina-1-carbonil)piperidina-1-sulfonila. ¹H RMN (400 MHz, clorofórmio-<i>d</i>) δ ppm 7,29–7,49 (m, 4H), 4,39–4,67 (m, 3H), 3,85–4,00 (m, 2H), 3,50–3,73 (m, 2H), 2,98–3,12 (m, 1H), 2,83–2,90 (m, 1H), 2,12–2,48 (m, 2H), 1,74–2,10 (m, 5H), 1,48–1,62 (m, 1H).
24.2	ácido (2R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (Synthonix)	 cloreto de (S)-3-((2R,4S)-4-fluoro-2-((4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)pirrolidina-1-carbonil)piperidina-1-sulfonila. LCMS-ESI (POS.) m/z: 402,2 (M+H)⁺ (penúltima amina)

[00235] Intermediário 25.0: ácido 1-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico



[00236] **Passo 1: Preparação de 1-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metila.** A uma solução de 1*H*-pirazol-4-carboxilato de metila (0,3 g, 2,4 mmol) e DBU (0,39 mL, 2,6 mmol) em acetonitrila (12 mL) foi lentamente adicionado cloreto de dimetilsulfamoila (0,27 mL, 2,51 mmol). A mistura reacional foi agitada à ta durante 1 h e foi depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo dividido foi dividido entre água e acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com ácido cítrico a 10%, água e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de acetato de etila a 5% em DCM, para proporcionar 1-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metila (0,54 g), LCMS-ESI (POS.) m/z 310,0 (M+H)⁺.

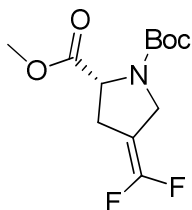


25.0

[00237] **Passo 2: Preparação de ácido 1-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico, Intermediário 25.0.** A uma solução de 1-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metila (0,54 g, 2,32 mmol) em uma mistura de THF/MeOH 1:1 (5 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (0,285 g, 11,89 mmol) em água (10 mL). A mistura reacional foi agitada à ta durante 5 h e foi depois acidificada até pH = 1 com HCl a 1 N. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida e a fase aquosa restante foi extraída com DCM/MeOH (10:1). A fase orgânica combinada foi seca sobre MgSO₄,

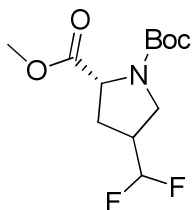
filtrada e concentrada. O bruto foi usado sem purificação adicional, LCMS-ESI (POS.) m/z 220,0 (M+H)⁺.

[00238] Intermediário 26.0: ácido (2*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(difluorometil)pirrolidina-2-carboxílico

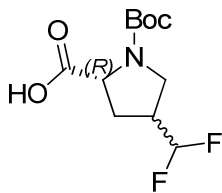


[00239] **Passo 1: Preparação de 4-(difluorometileno)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (*R*)-1-*terc*-butila e 2-metila.** Uma solução de (2*R*)-4-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butila e 2-metila (1,0 g, 3,99 mmol, Synthoix) em THF (40 mL) foi resfriada até 0 °C e depois tratada sucessivamente com HMPT (3,18 mL, 16,95 mmol) e dibromodifluorometano (1,64 mL, 16,95 mmol). A mistura foi depois removida do banho de gelo e foi permitido que agitasse à ta durante 1 h. À mistura foi depois adicionado zinco em pó (1,11 g, 17,0 mmol) seguido por HMPT (0,19 mL, 1,04 mmol) e depois aquecida ao refluxo durante 3,5 h. A mistura foi depois resfriada até à ta, diluída com água e EtOAc e, depois, filtrada através de Celite lavando com EtOAc. Os orgânicos foram separados e o aquosa foi extraído com EtOAc (2x). Os orgânicos combinados foram depois lavados com CuSO₄ aquoso saturado (1x), água (1x), salmoura (1x) e, depois, secos sobre Na₂SO₄ e concentrados para originar 510 mg de um óleo marrom. O bruto foi purificado através de cromatografia *flash* (EtOAc a 0-10% em heptanos) para originar 292 mg de (*R*)-4-(difluorometileno)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) e 2-metila como um óleo

límpido, incolor. ^1H RMN (400 MHz, clorofórmio- d) δ ppm 4,40 - 4,60 (m, 1H), 4,02 - 4,20 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,83 - 3,02 (m, 1H), 2,67 (d l, $J=15,13$ Hz, 1H), 1,41 - 1,53 (m, 9H).



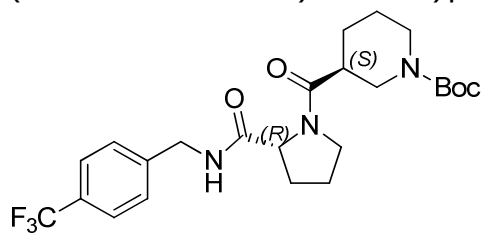
[00240] **Passo 2: Preparação de 4-(difluorometil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2R)-1-terc-butila e 2-metila.** A uma solução de 4-(difluorometileno)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (R)-1-terc-butila e 2-metila (280 mg, 1,01) em etanol (10 mL) foi adicionado Pd/C a 10% (105 mg, 0,987 mmol) e depois colocado sob uma atmosfera de H_2 (30 psi) durante 24 h. A mistura foi depois filtrada através de uma Celite lavando com etanol. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para originar 270,2 mg de 4-(difluorometil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2R)-1-terc-butila e 2-metila como um óleo incolor límpido (misturas diastereoisomérica 5:1). Esta mistura foi transportada para o próximo passo sem purificação adicional. ^1H RMN (500 MHz, clorofórmio- d) δ ppm 5,63 - 5,97 (m, 1H), 4,14 - 4,54 (m, 1H), 3,65 - 3,82 (m, 4H), 3,45 - 3,54 (m, 1H), 2,60 - 2,78 (m, 1H), 2,38 - 2,54 (m, 1H), 1,93 - 2,19 (m, 1H), 1,37 - 1,52 (m, 9H).



26.0

[00241] **Passo 3: Preparação de ácido (2R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(difluorometil)pirrolidina-2-carboxílico, Intermediário 26.0.** A uma solução de 4-(difluorometil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2R)-1-terc-butila e 2-metila (270 mg, 0,967 mmol) em THF (2,5 mL) e água (1,25 mL) foi adicionado LiOH•hidrato (122 mg, 2,90 mmol). A mistura foi agitada à ta durante 18 h e depois concentrada sob pressão reduzida para se remover o THF. O pH da solução aquosa restante ajustada até pH 1-2 com adição de HCl a 1 N, depois extraída com DCM (3x). Os orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida para originar 269 mg de ácido (2R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(difluorometil)pirrolidina-2-carboxílico como um sólido branco. (mistura diastereoisomérica 5:1). Este material foi usado sem purificação adicional.

[00242] **Intermediário 27.0:** hidrocloreto de (R)-1-((S)-piperidina-3-carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)pirrolidina-2-carboxamida.

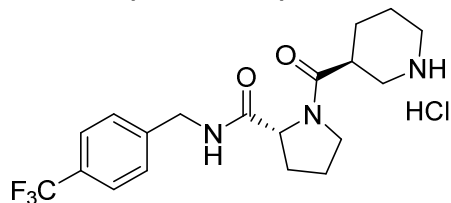


[00243] **Passo 1: Preparação de (S)-3-((R)-2-((4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)pirrolidina-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila.**

[00244] Usando o procedimento de acoplamento geral delineado na **Via R**, o Intermediário 28.0 foi acoplado com ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-3-carboxílico

250/1330

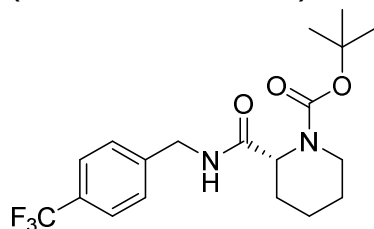
para proporcionar o produto desejado. LCMS-APCI (POS.) m/z: 384,2 (M+H-Boc)+.



27.0

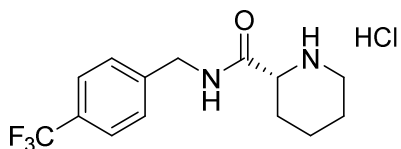
[00245] **Passo 2: Preparação de hidrocloreto de (R)-1-((S)-piperidina-3-carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)pirrolidina-2-carboxamida.** A uma solução de (S)-3-((R)-2-((4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)pirrolidina-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,580 g, 1,20 mmol) em DCM (10,0 mL) à ta foi adicionado TFA (2,0 mL, 26,1 mmol). Foi permitido que a solução agitasse à ta durante duas horas. A solução foi concentrada até à secura sob pressão reduzida para originar (R)-1-((S)-piperidina-3-carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)pirrolidina-2-carboxamida (0,588 g, 1,18 mmol) como um sólido esbranquiçado. LCMS-APCI (POS.) m/z: 384,2 (M+H)+.

[00246] Intermediário 28.11: (R)-N-(4-(trifluorometil)benzil)piperidina-2-carboxamida



[00247] **Passo 1: Preparação de (R)-2-((4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila.**

[00248] Uma solução de ácido (*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico (0,200 g, 0,872 mmol) e DIPEA (0,289 mL, 1,75 mmol) em DMF (2 mL) foi resfriada até 0 °C. HBTU (0,496 g, 1,31 mmol) foi adicionado e foi permitido que a reação agitasse a 0 °C durante um minuto. 4-(Trifluorometil)fenil)metanamina (0,183 g 1,05 mmol) foi depois adicionada e foi permitido que a mistura reacional aquecesse até à ta e agitasse durante 20 min. A reação foi depois lavada com NaHCO₃ aquoso saturado, e a camada aquosa foi extraída com DCM (5 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e concentradas sob pressão reduzida. O material em bruto foi purificado por MPLC usando sílica gel e eluído com um gradiente de EtOAc a 10–100% em hexano, para proporcionar (*R*)-2-((4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,202 g, 0,523 mmol) como um sólido branco. LCMS-APCI (POS.) m/z: 287,1 (M+H-Boc)+.

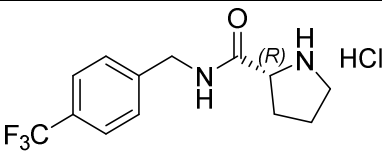
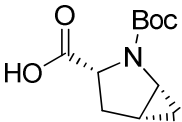
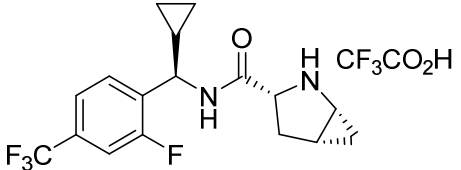
**28.11**

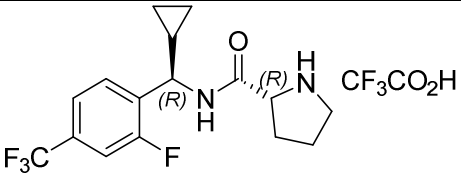
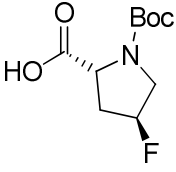
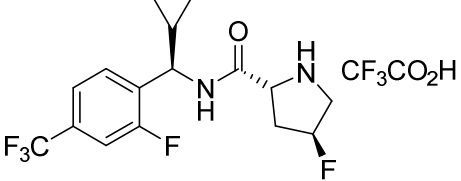
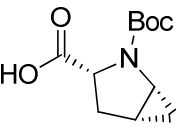
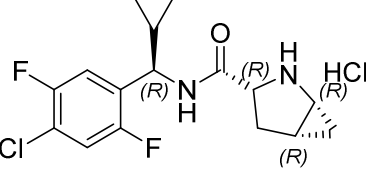
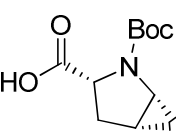
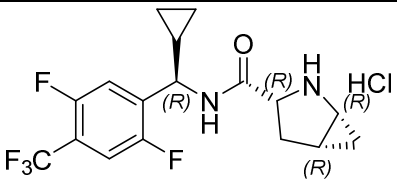
[00249] **Passo 2: Preparação de (*R*)-N-(4-(trifluorometil)benzil)piperidina-2-carboxamida.** A uma solução de (*R*)-2-((4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,200 g, 0,518 mmol) em DCM (1,0 mL) à ta foi adicionado TFA (5,0 mL, 65,4 mmol). Foi permitido que a solução agitasse à ta durante 2 h e depois foi concentrada até à secura sob pressão reduzida para originar o produto

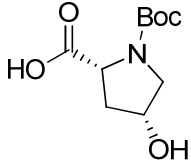
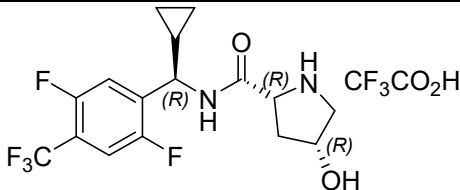
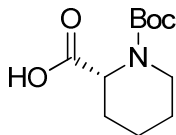
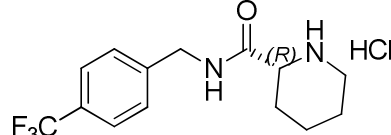
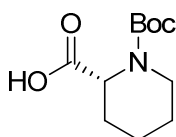
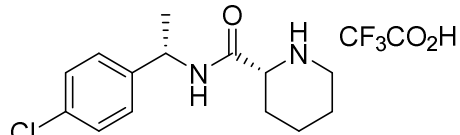
desejado (0,207 g, 0,641 mmol) como um sólido esbranquiçado.
LCMS-APCI (POS.) m/z: 287,2 (M+H)+.

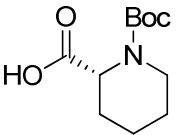
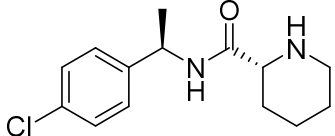
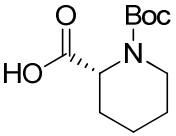
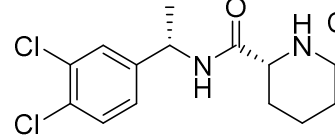
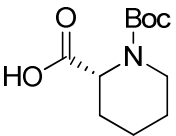
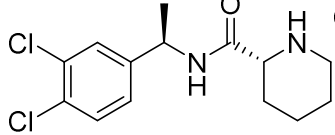
[00250] Os compostos apresentados na seguinte tabela foram sintetizados seguindo o procedimento descrito para o **Intermediário 28.11** usando substituições de materiais de partida como descrito. HCl pode ser também usado para remover os grupos Boc para dar os sais de HCl.

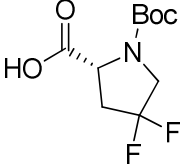
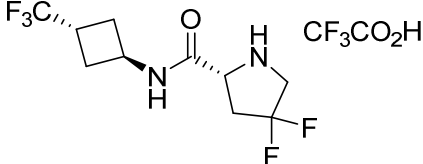
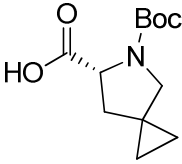
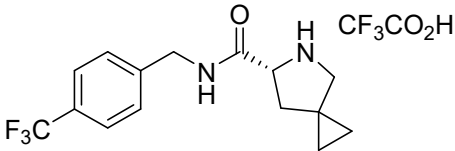
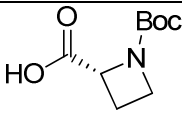
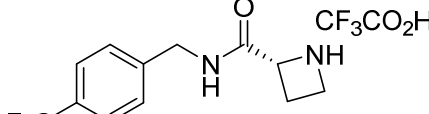
Tabela 8

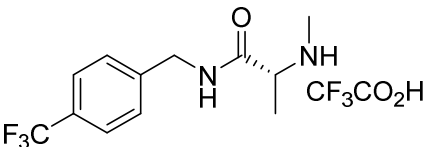
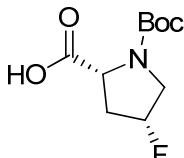
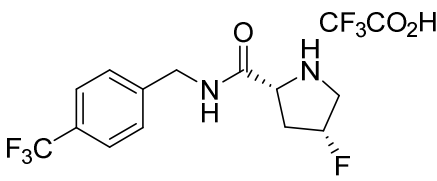
Interme- diário	Amina	Boc- Aminoácido	Estrutura, Nome e Dados
28.0	4-CF ₃ - benzila mina	D-N-Boc- prolina	 hidrocloreto de (R)-N-(4-(trifluorometil)benzil)pirrolidina-2-carboxamida LCMS-APCI (POS.) m/z: 273,1 (M+H)⁺
28.1	Interme diário 9.5		 2,2,2-trifluoroacetato de (1R, 3R, 5R)-N-((R)- ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)- 2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3- carboxamida

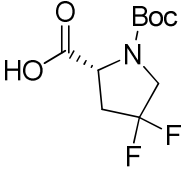
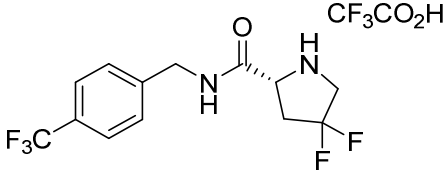
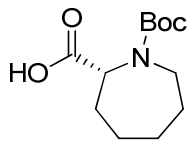
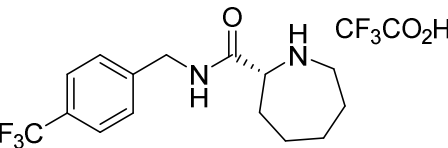
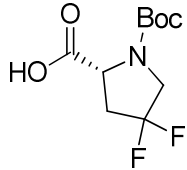
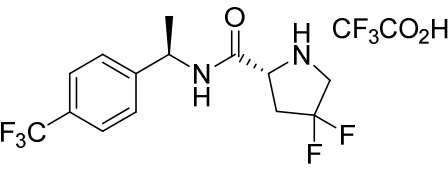
28.2	Interme diário 9.5	D-N-Boc- prolina	 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-N-((R)-ciclopropil(2- fluoro-4- (trifluorometil)fenil)metil)p irrolidina-2-carboxamida
28.3	Interme diário 9.5		 2,2,2-trifluoroacetato de (2R,4S)-N-((R)-ciclopropil(2- fluoro-4- (trifluorometil)fenil)metil)- 4-fluoropirrolidina-2- carboxamida
28.4	Interme diário 9.2		 hidrocloreto de (1R,3R,5R)-N- ((R)-((4-cloro-2,5- difluorofenil)(ciclopropil)me til)-2- azabíciclo[3.1.0]hexano-3- carboxamida
28.X	Interme diário 8.0		

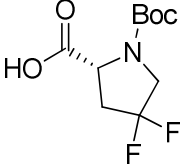
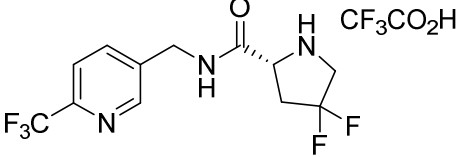
			hidrocloreto de (1R,3R,5R)-N-((R)-(-2,5-difluoro-4-trifluorometilfenil)(ciclopropil)metil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida
28.8	Intermediário 8.0		 2,2,2-trifluoroacetato de (2R,4R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida
28.11	4-CF ₃ -benzila mina		 hidrocloreto de (R)-N-(4-(trifluorometil)benzil)piperidina-2-carboxamida
28.12	(S)-1-(4-clorofenil)etan-1-amina (Eurofins)		 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-N-((S)-1-(4-clorofenil)etil)piperidina-2-carboxamida LCMS-APCI (POS.) m/z: 267,1 (M+H)⁺

	Lancaster Laboratories, LLC.)		
28.13	(R)-1-(4-clorofenil)etan-1-amina (Alpha Aesar)		 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-N-((R)-1-(4-clorofenil)etil)piperidina-2-carboxamida LCMS-APCI (POS.) m/z: 267,1 (M+H)⁺
28.14	(S)-1-(3,4-dicloro fenil)etan-1-amina (Enamine, Ltd.)		 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-N-((S)-1-(3,4-dicloro fenil)etil)piperidina-2-carboxamida LCMS-APCI (POS.) m/z: 301,1 (M+H)⁺
28.15	(R)-1-(3,4-dicloro fenil)etan-1-amina		 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-N-((R)-1-(3,4-dicloro fenil)etil)piperidina-2-carboxamida

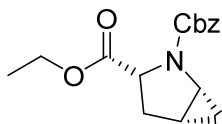
	(Enamine, Ltd.)		LCMS-APCI (POS.) m/z: 301,1 (M+H) ⁺
28.17	(1r,3r)-3-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina (Enamine, Ltd.)		 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4,4-difluoro-N-((1r,3R)- 3-(trifluorometil)ciclobutil)pi rrolidina-2-carboxamida LCMS-APCI (POS.) m/z: 273,2 (M+H)⁺
28.18	(4-(trifluorometil)fenil)metanamina (Chem-Implex International, Inc.)	 (Combi- Blocks, Inc.)	 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-5- azaespiro[2.4]heptano-6- carboxamida LCMS-APCI (POS.) m/z: 299,2 (M+H)⁺
28.19	(4-(trifluorometil)fenil)	 (Advanced ChemBlocks , Inc.)	 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-N-(4-

	)metana mina (Chem- Implex Interna tional, Inc.)		(trifluorometil)benzil)azetid ina-2-carboxamida LCMS-APCI (POS.) m/z: 259,2 (M+H) ⁺
28.20	(4- (triflu orometi l)fenil)metana mina (Chem- Implex Interna tional, Inc.)	N-(terc- butoxicarb onil)-N- metil-D- alanina (Combi- Blocks, Inc.)	 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-2-(metilamino)-N-(4- (trifluorometil)benzil)propen amida LCMS-APCI (POS.) m/z: 261,2 (M+H) ⁺
28.21	(4- (triflu orometi l)fenil)metana mina (Chem- Implex Interna tional, Inc.)	 (Watanabe Chemical Industries , Ltd.)	 2,2,2-trifluoroacetato de ((2R,4S)-4-fluoro-N-(4- (trifluorometil)benzil)pirrol idina-2-carboxamida LCMS-APCI (POS.) m/z: 291,1 (M+H) ⁺

28.22	(4-(trifluorometil)fenil)metanamina (Chem-Implex International, Inc.)		 2,2,2-trifluoroacetato de (2R,4S)-4-fluoro-N-(4-(trifluorometil)benzil)pirrolidina-2-carboxamida LCMS-APCI (POS.) m/z: 309,1 (M+H)⁺
28.24	(4-(trifluorometil)fenil)metanamina (Chem-Implex International, Inc.)	 (PharmaBlock, Inc.)	 2,2,2-trifluoroacetato de (2R,4S)-4-fluoro-N-(4-(trifluorometil)benzil)pirrolidina-2-carboxamida LCMS-APCI (POS.) m/z: 301,1 (M+H)⁺
28.25	(R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina		 2,2,2-trifluoroacetato de (2R,4S)-4-fluoro-N-(4-(trifluorometil)benzil)pirrolidina-2-carboxamida

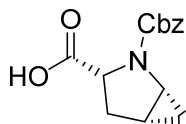
	(Enamine, Ltd.)		LCMS-APCI (POS.) m/z: 323,2 (M+H) ⁺
28.26	(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanamina (Combi-Blocks, Inc.)		 2,2,2-trifluoroacetato de (2R,4S)-4-fluoro-N-(4-(trifluorometil)benzil)pirrolidina-2-carboxamida LCMS-APCI (POS.) m/z: 310,2 (M+H) ⁺

[00251] Intermediário 28.5 Preparação de (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida.



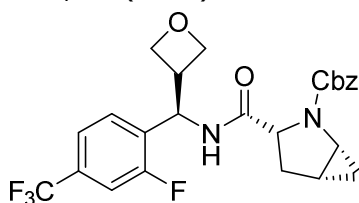
[00252] **Passo 1: Preparação de (1R,3R,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de 2-benzila e 3-etila.** A uma solução a 0 °C de prolina de ciclopropila de éster de etila (10,0 g, 64,4 mmol) em DCM seco (500 mL) foi adicionada DIPEA (24,7 mL, 141,8 mmol) seguida por adição lenta de cloroformato de benzila (9,6 mL, 67 mmol). Ambas as adições foram monitorizadas para assegurar que a temperatura de reação não aumentasse acima de 10 °C. Foi permitido que a mistura aquecesse lentamente até à ta e foi agitada durante 4 h e depois extinta com NH₄Cl aquoso saturado, NaHCO₃ aquoso saturado, salmoura, seca e concentrada sob pressão reduzida

para dar um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em sílica gel (EtOAc a 0-30% em hexanos) para dar um óleo incolor (13,8 g). LCMS-APCI (POS.) m/z: 290,1 (M+H)+.



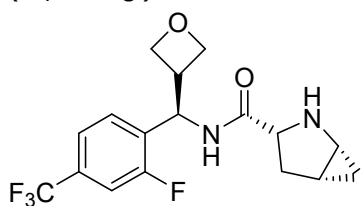
[00253] **Passo 2: Preparação de ácido (1R,3R,5R)-2-((benziloxy)carbonyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico.**

A uma solução de éster de etila (11,7 g, 45,8 mmol) em EtOH (120 mL) foi adicionada uma solução de hidróxido de lítio mono-hidratado (2,31 g, 55,0 mmol) em água (60 mL) ao longo de 5 minutos enquanto se mantinha a temperatura de reação abaixo de 30 C. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre água e MTBE. A camada aquosa foi coletada e a camada orgânica descartada. A camada aquosa foi depois acidificada até pH 1-2 por adição de HCl a 2 N. A camada aquosa foi depois extraída com DCM. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e o solvente concentrado para dar o ácido desejado. O ácido foi usado no próximo passo sem purificação adicional. (0,8 g). LCMS-APCI (NEG.) m/z: 260,1 (M-H)+.



[00254] **Passo 3: Preparação de (1R,3R,5R)-3-(((R)-2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-yl)metil)carbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato**

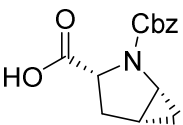
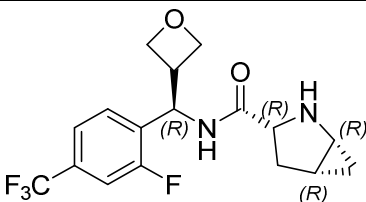
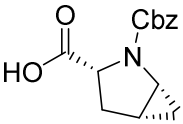
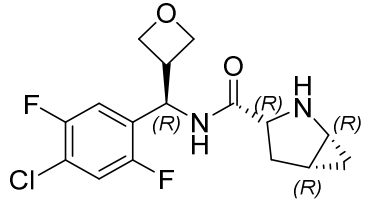
de benzila. O ácido de partida foi combinado com HBTU (3,98 g, 10,5 mmol), HOBT (1,42 g, 10,5 mmol), amina (2,18 g, 7,0 mmol) e ácido (2,0 g, 7,69 mmol). Aos sólidos foram adicionados NMP (15 mL) seguido por DIEA (3,65 mL, 21 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. Foi diluída com 125 mL de acetato de etila e lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (125 mL), água (2X100 mL), cloreto de amônio (1X100 mL) e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada até um óleo viscoso que foi purificado com sílica gel usando um gradiente até acetato de etila a 50%/hexanos, proporcionando o produto desejado como uma espuma branca. (2,51 g). LCMS-APCI (POS.) m/z: 493,2 (M+H)+.

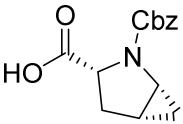
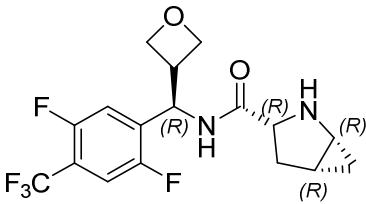
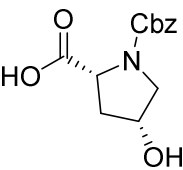
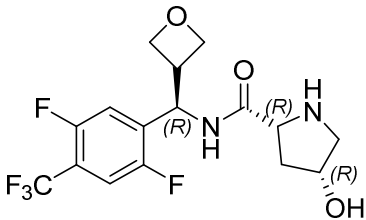
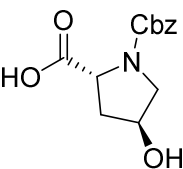
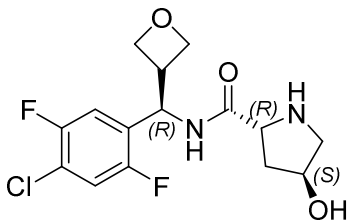
**28.5**

[00255] Passo 4: Preparação de (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida. O material de partida (2,04 g, 4,25 mmol) foi combinado com paládio em carbono (0,2 g) e aos sólidos foi adicionado MeOH (10 mL). A mistura resultante foi aspergida com hidrogênio a partir de um balão de hidrogênio durante 2 minutos e depois o frasco foi evacuado e retrocheio com hidrogênio quatro vezes. A mistura resultante foi agitada sob hidrogênio em pressão de balão durante 45 minutos. Observado por LC/MS estava produto desejado limpo. A reação foi filtrada através de Celite seguida por um filtro de seringa e concentrada sob pressão

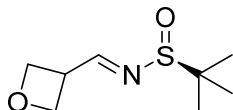
reduzida, proporcionando o produto desejado puro como um sólido vítreo/espuma branca (1,48 g). LCMS-APCI (POS.) m/z: 359,1 (M+H)+.

[00256] Os compostos apresentados na seguinte tabela foram sintetizados seguindo o procedimento descrito para o **Intermediário 28.5** usando substituições de materiais de partida como descrito.

Interme- diário	Amina	C- Aminoácido	Estrutura, Nome e Dados
28.5	Interme- diário 29.9		 (1R, 3R, 5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida
28.6	Interme- diário 29.1		 (1R, 3R, 5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(oxetan-3-il)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida

28.7	Interme- diário 29.10		 (1R, 3R, 5R)-N-((R)-(2, 5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida
28.9	Interme- diário 29.10		 (2R, 4R)-N-((R)-(2, 5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida
28.10	Interme- diário 29.1		 (2R, 4S)-N-((R)-(4-cloro-2, 5-difluorofenil)(oxetan-3-il)metil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida

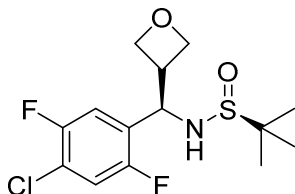
[00257] Intermediário 29.1: Preparação de hidrocloreto de (*R*)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(oxetan-3-il)metanamina



[00258] Passo 1: Preparação de (*S,E*)-2-metil-N-(oxetan-3-ilmetileno)propano-2-sulfinamida.

[00259] A uma solução de oxetan-3-ilmetanol (2,0 g, 22,7 mmol) em DCM (20 mL) a 0 °C foi adicionado periodinano de Dess-Martin (14,4 g, 34,0 mmol) porção a porção. O banho de gelo foi removido, e a suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 h. A mistura reacional foi filtrada através de Celite, e o filtrado foi parcialmente concentrado sob pressão reduzida (temperatura do banho de água 10 – 15 °C para prevenir evaporação de aldeído) tal que aproximadamente 10 mL de DCM restassem. A suspensão resultante foi resultante novamente através de Celite, e o sólido filtrado foi enxaguado com uma quantidade mínima de DCM. O filtrado foi lavado com DCM adicional (10 mL), e a mistura resultante foi resfriada até 0 °C com um banho de gelo. (*S*)-2-Metilpropano-2-sulfinamida (3,0 g, 25,0 mmol) foi adicionada porção a porção, seguida por isopropóxido de titânio (9,7 g, 34,1 mmol). O banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi cuidadosamente vertida em NaHCO₃ aquoso saturado (evolução de gás) e depois agitada vigorosamente à temperatura ambiente durante 30 min. A suspensão foi filtrada através de Celite e o bolo de filtração foi lavado com DCM (20 mL). O filtrado foi transferido para um funil de separação, as camadas foram

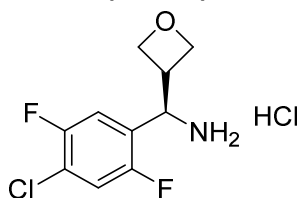
separadas, e os combinados foram secos sobre Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida. O óleo viscoso restante foi purificado com sílica gel (acetato de etila a 0-50% em hexanos) para proporcionar o produto desejado (1,2 g, 6,3 mmol) como um óleo amarelo viscoso. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,17 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,80 (ddd, *J* = 2,7, 6,0, 8,4 Hz, 2H), 4,65 (dt, *J* = 6,1, 14,9 Hz, 2H), 4,11 (ttd, *J* = 4,3, 6,3, 8,4 Hz, 1H), 1,14 (s, 10H).



[00260] **Passo 2: Preparação de (S)-N-((R)-((4-cloro-2,5-difluorofenil)(oxetan-3-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.**

A um frasco de fundo redondo de 500 mL seco no forno sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado 1-cloro-2,5-difluoro-4-iodobenzeno (9,93 g, 36,18 mmol) em 175 mL de THF anidro. A solução resultante foi resfriada até -100 °C com um banho de éter de dietila/nitrogênio líquido e, depois, solução de *n*-BuLi (1,6 M em THF, 22,6 mL, 36,2 mmol) foi adicionada gota a gota tal que a temperatura interna permanecesse entre -90 e -100 °C. A mistura de cor amarela resultante foi agitada entre -90 e -100 °C durante 30 min e depois (S,E)-2-metil-N-(oxetan-3-ilmetileno)propano-2-sulfinamida (7,53 g, 39,80 mmol) em 15 mL de THF foi adicionada gota a gota através de seringa tal que a temperatura interna permanecesse entre -90 e -100 °C. A mistura resultante foi agitada entre -90 e -100 °C durante 30 min e depois extinta à mesma temperatura por adição gota a gota de solução saturada de

NH₄Cl seguida por aquecimento até à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com 150 mL de água e 150 mL de EtOAc. As camadas foram agitadas e separadas e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada até um óleo quase incolor viscoso que foi purificado por MPLC usando sílica gel (acetato de etila a 0-100%/hexanos) para proporcionar o diastereoisômero único desejado (6,88 g, 20,38 mmol) como uma espuma branca. LCMS-APCI (POS.) m/z: 338,1 (M+H)⁺

**29.1**

[00261] **Passo 3: Preparação de hidrocloreto de (R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(oxetan-3-il)metanamina,**

Intermediário 29.1 (S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(oxetan-3-il)metil)-2-metilpropano-2-

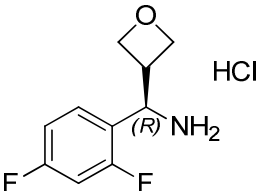
sulfonamida (6,88 g, 20,35 mmol) foi dissolvida em metanol e resfriada até 0 °C com um banho de gelo. HCl (4 N em 1,4-dioxano, 6,11 mL, 24,42 mmol) foi adicionado gota a gota usando uma seringa e a mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 5 minutos antes de o banho de gelo ter sido removido. A reação foi agitada à ta durante 45 minutos e depois extinta com trietilamina (28 mL). A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um sólido branco. O sólido foi dividido entre solução saturada de NaHCO₃ e DCM. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM adicional. Os extratos orgânicos foram combinados, secos sobre Na₂SO₄ e concentrados sob pressão

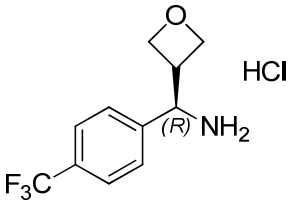
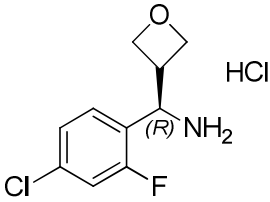
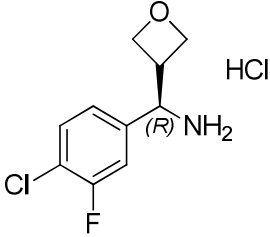
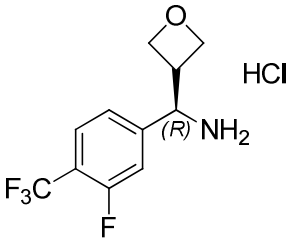
reduzida, proporcionando o produto desejado (6,18 g, 18,28 mmol) como um óleo viscoso (a pureza foi estimada como sendo 70%). Este material foi convertido no sal de HCl pela adição de 1 equivalente de HCl a 4 N em dioxano seguido por concentração sob pressão reduzida para dar um sólido branco.

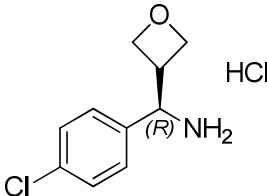
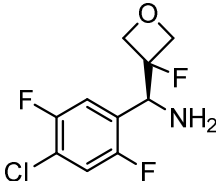
^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,30 – 7,41 (m, 2H), 4,85 (dd, J = 6,3, 7,7 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 6,4, 8,0 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 1,1, 9,8 Hz, 1H), 4,33 (td, J = 1,0, 6,4 Hz, 1H), 3,33 (dh, J = 1,6, 3,4 Hz, 2H).

[00262] Os compostos apresentados na seguinte tabela foram sintetizados seguindo o procedimento descrito para o **intermediário 29.1** usando substituições de materiais de partida como descrito.

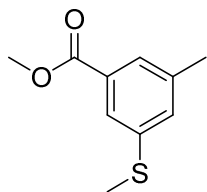
Tabela 9

Interme- diário	Haleta de arila	Estrutura, Nome e Dados
29.2	1-bromo- 2,4- difluorob enzeno	 hidrocloreto de (<i>R</i>)-(2,4-difluorofenil)(oxetan-3-il)metanamina LCMS-APCI (POS.) m/z: 200,2 ($M+H$)+; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,46 (td, J = 6,6, 8,6 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 2,6, 9,4, 10,7 Hz, 1H), 7,09 (tdd, J = 1,1, 2,6, 8,6 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,85 (dd, J = 7,0, 10,6 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 6,5, 7,6 Hz, 1H),

		4,53 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,44 (dd, $J = 6,2, 7,9$ Hz, 1H), 3,49 (dq, $J = 7,0, 14,8$ Hz, 1H), 1,03 (s, 9H).
29.3	1-bromo-4-(trifluorometil)benzeno	 hidrocloreto de (R)-oxetan-3-il(4-(trifluorometil)fenil)metanamina LCMS-APCI (POS.) m/z: 232,1 (M+H)+
29.4	4-cloro-2-fluoro-1-iodobenzeno	 hidrocloreto de (R)-(4-cloro-2-fluorofenil)(oxetan-3-il)metanamina LCMS-APCI (POS.) m/z: 216,0 (M+H)+
29.5	4-bromo-1-cloro-2-fluorobenzeno	 hidrocloreto de (R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(oxetan-3-il)metanamina LCMS-APCI (POS.) m/z: 216,0 (M+H)+
29.6	2-fluoro-4-iodo-1-(trifluorometil)benzeno	 hidrocloreto de (R)-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)

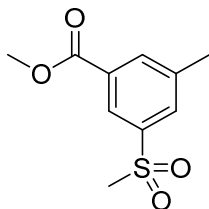
		metanamina LCMS-APCI (POS.) m/z: 250,0 (M+H)+
29.7	1-bromo-4-clorobenzeno	 hidrocloreto de (R)-(4-clorofenil)(oxetan-3-il)metanamina LCMS-APCI (POS.) m/z: 198,1 (M+H)+
29.8	(3-fluoro-oxetan-3-il)metanol	 (S)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-fluoro-oxetan-3-il)metanamina LCMS-APCI (POS.) m/z: 252,1 (M+H)+

[00263] Intermediário 30.0: ácido 3-metil-5-(metilsulfonil)benzoico



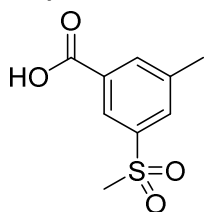
[00264] **Passo 1: Preparação de 3-metil-5-(metiltio)benzoato de metila.** 3-Bromo-5-metilbenzoato de metila (4,00 g, 17,5 mmol), metanotiolato de sódio (1,35 g, 19,2 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (Pd₂(dba)₃) (0,120 g, 0,131 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (0,152 g, 0,262 mmol) e DIPEA (3,74 mL, 20,9 mmol) foram adicionados a um frasco de fundo redondo de 250 mL equipado com um condensador. O frasco foi evacuado de ar e retrocheio com nitrogênio três vezes.

Tolueno seco (40,0 mL) foi adicionado à mistura e foi agitado a 90 °C durante doze horas. À reação foi subsequentemente adicionado metanotiolato de sódio (0,183 g, 2,62 mmol) seguido por DIPEA (0,456 mL, 2,62 mmol) e a reação agitada a 90 °C durante duas horas. A mistura reacional foi resfriada até à temperatura ambiente e extinta com solução aquosa de ácido clorídrico a 1 N e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca sobre MgSO₄. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o material em bruto foi purificado por MPLC usando sílica gel e eluído com um gradiente de EtOAc a 0-7%/hexanos para dar 3-metil-5-(metiltio)benzoato de metila (1,89 g, 9,63 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,56 (dtd, *J* = 0,8, 1,5, 11,3 Hz, 2H), 7,37 (td, *J* = 0,8, 1,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,35 (q, *J* = 0,7 Hz, 3H).



[00265] **Passo 2: Preparação de 3-metil-5-(metilsulfonil)benzoato de metila.** A uma solução de 3-metil-5-(metiltio)benzoato de metila (1,00 g, 5,10 mmol) em DCM (25,0 mL) foi adicionado ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,40 g, 10,7 mmol, 77% em peso) em pequenas porções ao longo de dez minutos. A mistura foi agitada durante uma hora a 22 °C. A reação foi extinta com solução saturada de NaHCO₃ (40,0 mL). A reação se tornou de límpida em túrbida. A fase aquosa foi depois extraída com DCM (60 mL), as camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com solução aquosa saturada de

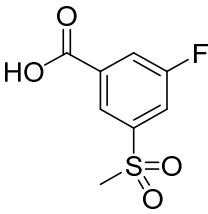
NaHCO₃ (2 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (20 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O material em bruto foi purificado por MPLC usando sílica gel e eluído com um gradiente de EtOAc a 20-60%/hexanos para dar 3-metil-5-(metilsulfonil)benzoato de metila (1,05 g, 4,60 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,22 (td, *J* = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 8,11 (dq, *J* = 0,8, 1,7 Hz, 1H), 8,05 (td, *J* = 0,8, 1,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,27 (s, 3H).

**30.0**

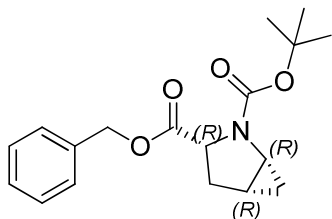
[00266] **Passo 3: Preparação de ácido 3-metil-5-(metilsulfonil)benzoico.** A uma solução de 3-metil-5-(metilsulfonil)benzoato de metila (1,03 g, 4,51 mmol) em metanol (8,0 mL) e água (8,0 mL) foi adicionado hidróxido de potássio (0,633 g, 11,3 mmol) porção a porção, e a mistura foi aquecida a 60 °C durante cinco horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi acidificada até pH 2-3 com HCl (3 N). O sólido branco resultante foi separado por filtração e lavado com água para dar ácido 3-metil-5-(metilsulfonil)benzoico (0,920 g, 4,29 mmol). LCMS-APCI (POS.) *m/z*: 215,1 (M+H)+.

[00267] Os compostos apresentados na seguinte tabela foram sintetizados seguindo o procedimento descrito acima usando substituições de materiais de partida como descrito.

Tabela 10

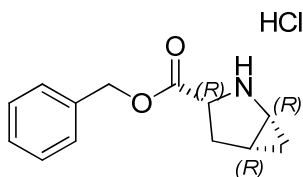
Interme- diário	Brometo de Arila	Estrutura, Nome e Dados
30.1	3-bromo-5-fluorobenz oato de metila	 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,87 (s, 1H), 8,25 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,06 (dddd, J = 1,5, 2,5, 8,8, 24,6 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H)..

[00268] Intermediário 31.1: ácido (1*R*,3*R*,5*R*)-2-(2-(*terc*-butil)isonicotinoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

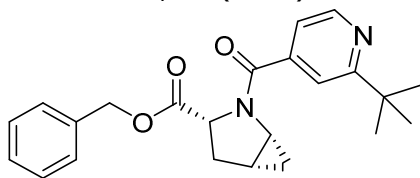


[00269] **Passo 1: Preparação de (1*R*,3*R*,5*R*)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de 3-benzila e 2-(*terc*-butil).** A uma solução de ácido (1*R*,3*R*,5*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (1,52 g, 6,70 mmol) em DMF (5,0 mL) foi adicionado carbonato de potássio (1,03 g, 7,37 mmol). A mistura resultante foi resfriada até 0 °C e depois brometo de benzila (0,96 mL, 8,05 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de cinco minutos. Foi permitido que a mistura resultante aquecesse até 22 °C e foi agitada durante a noite. Foi diluída com EtOAc (70 mL) e lavada 4 vezes com água (volume total de 200 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O material em bruto foi purificado por

MPLC usando sílica gel e eluído com um gradiente de EtOAc a 0-15%/hexanos para proporcionar (1*R*,3*R*,5*R*)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de 3-benzila e 2-(*terc*-butil) (2,08 g, 6,56 mmol) como um sólido incolor, viscoso. LCMS-APCI (POS.) *m/z*: 218,1 (M+H-Boc)+.

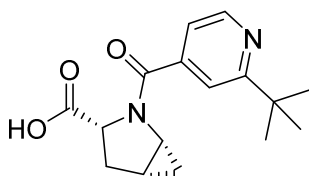


[00270] **Passo 2: Preparação de hidrocloreto de (1*R*,3*R*,5*R*)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de benzila.** A uma solução de (1*R*,3*R*,5*R*)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de 3-benzila e 2-(*terc*-butil) (2,08 g, 6,56 mmol) em DCM (6,0 mL) a 22 °C foi adicionado TFA (6,0 mL, 78,4 mmol). Foi permitido que a solução agitasse a 22 °C durante trinta minutos. A solução foi concentrada até à secura sob pressão reduzida para originar hidrocloreto de (1*R*,3*R*,5*R*)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de benzila (2,15 g, 6,51 mmol) como um sólido esbranquiçado. LCMS-APCI (POS.) *m/z*: 218,1 (M+H)+.



[00271] **Passo 3: Preparação de (1*R*,3*R*,5*R*)-2-(2-(*terc*-butil)isonicotinoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de benzila.** Hidrocloreto de (1*R*,3*R*,5*R*)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de benzila (0,450 g, 1,36 mmol), **Hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio** (0,78 g, 2,04 mmol),

benzotriazol-1-ol (0,28 g, 2,04 mmol) e ácido 2-(*terc*-butil)isonicotínico (0,269 g, 1,50 mmol) foram adicionados a um frasco e NMP (5,0 mL) foi adicionada, seguida por *N,N*-di-isopropiletilamina (0,71 mL, 4,08 mmol). A mistura resultante foi agitada a 22 °C durante 20 minutos. A reação foi diluída com EtOAc (60 mL) e solução saturada de NaHCO₃ (70 mL). As camadas foram agitadas vigorosamente e a fase orgânica foi lavada novamente com solução saturada de NaHCO₃, duas vezes com água e uma vez com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O óleo viscoso restante foi purificado por MPLC usando sílica gel e eluído com um gradiente de EtOAc a 0-30%/hexanos, proporcionando (1*R*,3*R*,5*R*)-2-(2-(*terc*-butil)isonicotinoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de benzila (0,386 g, 1,02 mmol) como um sólido vítreo incolor. LCMS-APCI (POS.) *m/z*: 379,2 (M+H)+.

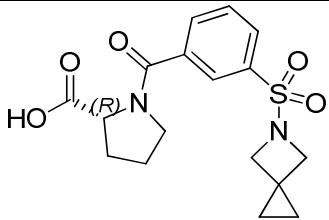
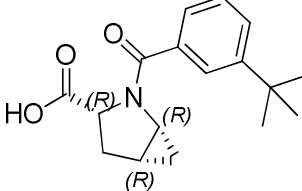
**31.1**

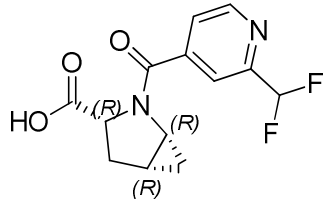
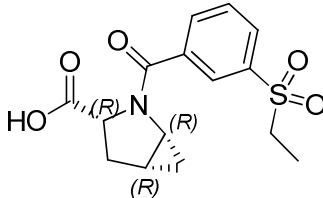
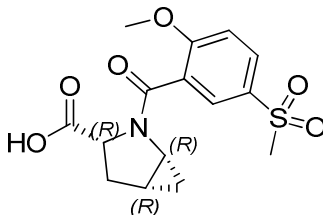
[00272] **Passo 4: Preparação de ácido (1*R*,3*R*,5*R*)-2-(2-(*terc*-butil)isonicotinoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico.** Uma solução de (1*R*,3*R*,5*R*)-2-(2-(*terc*-butil)isonicotinoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de benzila (0,386 g, 1,02 mmol) em THF (3,0 mL) e EtOAc (3,0 mL) foi preparada. O frasco foi evacuado e retrocheio com hidrogênio (pressão de balão) e agitado durante dezoito horas a 22 °C. A reação foi diluída com metanol (10,0 mL) e filtrada através de um filtro de seringa e depois concentrada sob pressão reduzida, proporcionando

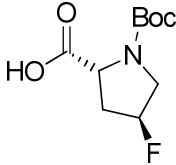
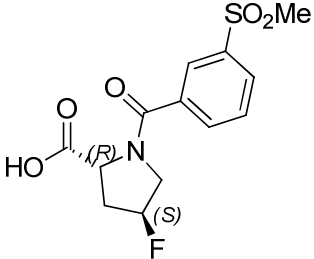
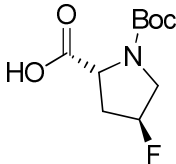
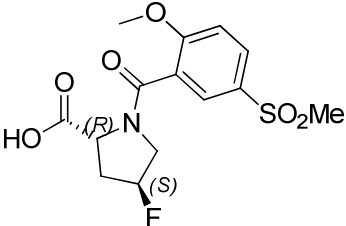
ácido (1*R*, 3*R*, 5*R*)-2-(2-(*terc*-butil)isonicotinoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (0,285 g, 0,988 mmol) como uma espuma branca. LCMS-APCI (POS.) m/z: 289,2 (M+H)+.

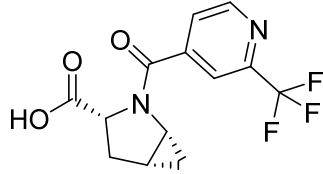
[00273] Os compostos apresentados na seguinte tabela foram sintetizados seguindo o procedimento delineado acima usando substituições de materiais de partida como descrito.

Tabela 11

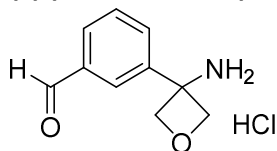
Interme- diário	Derivado de prolina	Ácido carboxílico de arila	Estrutura, Nome e Dados
31.0	hidroclor eto de D- prolina de benzila	Intermediário 13.11	 (3-((5- azaespiro[2.3]hexan-5- il)sulfonyl)benzoyl)- D-prolina LCMS-APCI (POS.) m/z: 363,1 (M-H)-
31.2	(1 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 5 <i>R</i>))-2- azabicycl o[3.1.0]h exano-3- carboxila to de benzila	ácido 3-(<i>terc</i> - butil)benzoico	 ácido (1<i>R</i>, 3<i>R</i>, 5<i>R</i>)-2-(3- (<i>terc</i>-butil)benzoyl)- 2- azabicyclo[3.1.0]hexan o-3-carboxílico

			LCMS-APCI (POS.) m/z: 288, 2 (M+H)+
31.3	(1 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de benzila	ácido 2-(difluorometil)isonicotínico	 ácido (1<i>R</i>, 3<i>R</i>, 5<i>R</i>)-2-(2-(difluorometil)isonicotinoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico LCMS-APCI (POS.) m/z: 283, 1 (M+H)+
31.4	(1 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de benzila	ácido 3-(etilsulfonil)benzoico	 ácido (1<i>R</i>, 3<i>R</i>, 5<i>R</i>)-2-(3-(etilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico LCMS-APCI (POS.) m/z: 324, 1 (M+H)+
31.5	(1 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de benzila	ácido 2-metóxi-5-sulfonilbenzoico	 ácido (1<i>R</i>, 3<i>R</i>, 5<i>R</i>)-2-(2-metóxi-5-sulfonilbenzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico LCMS-APCI (POS.) m/z: 354, 1 (M+H)+

	o[3.1.0]hexano-3-carboxilato de benzila	(metilsulfonil) benzoico	ácido (1 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-2-(2-metoxi-5-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico LCMS-APCI (POS.) m/z: 340, 1 (M+H) ⁺
31.6		ácido 3-(metilsulfonil) benzoico	 ácido (2 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico LCMS-APCI (POS.) m/z: 316, 3 (M-H) ⁺
31.7		ácido 2-metóxi-5-(metilsulfonil) benzoico	 ácido (2 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)-4-fluoro-1-(2-metoxi-5-(metilsulfonil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico

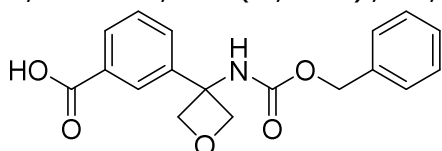
			LCMS-APCI (POS.) m/z: 346, 3 (M-H) ⁺
31.8	(1R, 3R, 5R))-2- azabiccliclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de benzila	ácido 2-(trifluorometil)isonicotínico	 ácido (1R, 3R, 5R)-2-(2-(trifluorometil)isonicotinoil)-2-azabiccliclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico LCMS-APCI (POS.) m/z: 299, 3 (M-H)⁺

[00274] Intermediário 32.0: Preparação de ácido 3-(3-(((benzilóxi)carbonil)amino)oxetan-3-il)benzoico



[00275] **Passo 1: Preparação de hidrocloreto de 3-(3-amino-oxetan-3-il)benzaldeído.** Acetal de dietila de 3-bromobenzaldeído (11,65 g, 45 mmol) em THF seco (100 mL) a -78 °C foi adicionado lítio de *n*-butila (2,5 M em hexanos, 19 mL, 47 mmol) gota a gota. A amostra foi agitada a -78 °C durante dez minutos, depois adicionada 2-metil-*N*-(oxetan-3-ilideno)propano-2-sulfonamida (7,5 g, 43 mmol) gota a gota. A amostra foi agitada a -78 °C durante uma hora. A mistura foi diluída com 200 mL de solução saturada de cloreto de amônio e 200 mL de acetato de etila. As camadas foram agitadas e separadas e a fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. A mistura em

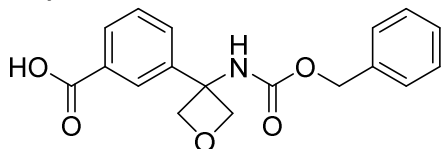
bruto foi dissolvida em acetato de etila (250 mL). A mistura reacional foi resfriada até 0 °C, foi adicionado ácido clorídrico a 1 M em acetato de etila gota a gota (24 mL, 24 mmol). A mistura reacional foi agitada a 0 °C durante uma hora, depois filtrada em vácuo para dar o produto desejado como um sólido ligeiramente esbranquiçado (1,97 g, 9,2 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,08 (s, 1H), 9,18 (s, 3H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 1H), 5,03 – 4,91 (m, 4H).



[00276] **Passo 2: Preparação de (3-(3-formilfenil)oxetan-3-il)carbamato de benzila.** Hidrocloreto de 3-(3-aminoxetan-3-il)benzaldeído (1,97 g, 9,2 mmol) em diclorometano seco (20 mL) a 0 °C foi adicionada di-isopropiletilamina (4,8 mL, 28 mmol) seguida por cloroformato de benzila (1,6 mL, 11 mmol) gota a gota. A mistura reacional foi agitada a 0 °C durante trinta minutos. A mistura foi diluída com 150 mL de água e 150 mL de diclorometano. As camadas foram agitadas e separadas e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em sílica gel com um gradiente até acetato de etila a 50%/hexanos para dar o produto desejado como um óleo incolor límpido (2,29 g, 7,3 mmol). APCI (POS.) m/z : 312,10 ($M+H$) $^+$. ^1H RMN (400 MHz, diclorometano- d_2) δ 10,04 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 – 7,82 (m, 2H), 7,67 – 7,57 (m, 1H), 7,49

280/1330

- 7,26 (m, 5H), 5,80 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,05 - 4,84 (m, 4H).

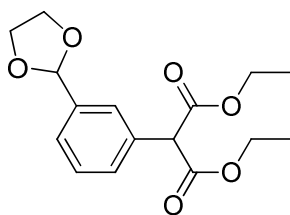


32.0

[00277] **Passo 3: Preparação de ácido 3-(3-(((benzilóxi)carbonil)amino)oxetan-3-il)benzoico,**

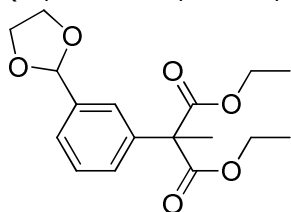
Intermediário 32.0 (3-(3-Formilfenil)oxetan-3-il)carbamato de benzila (2,29 g, 7,3 mmol) em clorofórmio (24 mL), acetonitrila (24 mL) e água (36 mL) foi adicionado periodato de sódio (7,86 g, 37 mmol) seguido por tricloreto de rutênio (III) mono-hidratado (0,083 g, 0,37 mmol). A mistura reacional foi agitada durante uma hora. A mistura foi diluída com 150 mL de água e 150 mL de metanol a 10% em diclorometano. As camadas foram agitadas e separadas e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida para dar o produto desejado como um sólido preto (1,872 g, 5,7 mmol). LCMS-APCI (NEG.) m/z: 326,10 (M-H)⁻. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,25 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,87 - 7,74 (m, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 1H), 7,44 - 7,11 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 5,05 - 4,80 (m, 4H).

[00278] **Intermediário 33.0: Preparação de ácido 3-(3-metiloxetan-3-il)benzoico**



[00279] **Passo 1: Preparação de 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)malonato de dietila.**

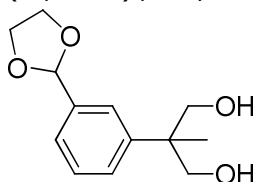
Bis(dibenzilidenoacetona)paládio (0) (0,068 g, 0,12 mmol) e fosfato de potássio tribásico foram combinados (3,788 g, 18 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio. 2-(3-Bromofenil)-1,3-dioxolano (0,900 mL, 5,9 mmol), malonato de etila (0,993 mL, 6,5 mmol), tri-*terc*-butilfosfanato (0,058 mL, 0,24 mmol) e tolueno seco (18 mL) foram adicionados à mistura reacional, aquecidos a 70°C e agitados durante 3 dias. A mistura reacional foi filtrada através de Celite, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em sílica gel com um gradiente até acetato de etila a 30%/hexanos para dar o produto desejado como um óleo amarelo límpido (0,324 g, 1,0 mmol). APCI (POS.) m/z : 309,10 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, diclorometano-*d*₂) δ 7,53 – 7,39 (m, 4H), 5,81 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,28 – 4,18 (m, 4H), 4,17 – 4,02 (m, 4H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 6H).



[00280] **Passo 2: Preparação de 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-2-metilmalonato de dietila.**

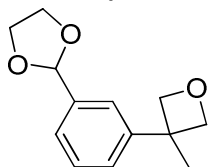
2-(3-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil)malonato de dietila (0,324 g, 1,0 mmol), iodeto de metila (0,065 mL, 1,0 mmol) e etóxido de sódio a 21% em etanol (0,785 mL, 2,1 mmol) foram combinados, aquecidos a 78 °C e agitados durante uma hora. A mistura reacional foi diluída com 50 mL de água e 50 mL de acetato de etila. As camadas foram agitadas e separadas e a fase orgânica foi

seca sobre sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em sílica gel com um gradiente até acetato de etila a 30%/hexanos para dar o produto desejado como um óleo incolor límpido (0,244 g, 0,76 mmol). APCI (POS.) m/z: 323,10 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, diclorometano-*d*₂) δ 7,50 – 7,48 (m, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 3H), 5,80 (s, 1H), 4,30 – 4,19 (m, 4H), 4,17 – 4,00 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

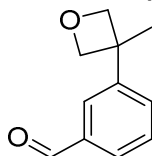


[00281] **Passo 3: Preparação de 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-2-metilpropano-1,3-diol.** 2-(3-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil)-2-metilmalonato de dietila (0,244 g, 0,76 mmol) em THF seco (6 mL) a 0 °C foi adicionado hidreto de lítio e alumínio a 2,4 M em THF (0,63 mL, 1,5 mmol) gota a gota. A mistura reacional foi aquecida a 66 °C durante a noite. A mistura reacional foi resfriada até 0 °C, adicionada água (0,057 mL), seguida pela adição de hidróxido de sódio a 1 M em água (0,057 mL), seguida pela adição de água (0,171 mL). A mistura reacional foi agitada durante trinta minutos à temperatura ambiente, filtrada através de Celite, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em sílica gel com um gradiente até acetato de etila a 100%/hexanos para dar o produto desejado como um óleo incolor límpido (0,116 g, 0,48 mmol). APCI (POS.) m/z: 239,10 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, diclorometano-*d*₂) δ 7,56 – 7,54 (m, 1H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 5,78

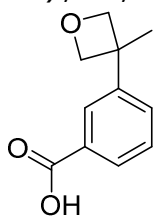
(s, 1H), 4,19 – 4,10 (m, 2H), 4,09 – 4,02 (m, 2H), 3,97 – 3,93 (m, 2H), 3,86 – 3,81 (m, 2H), 1,30 (s, 3H).



[00282] **Passo 4: Preparação de 2-(3-(3-Metildioxolan-3-il)fenil)-1,3-dioxolano.** 2-(3-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil)-2-metilpropano-1,3-diol (0,116 g, 0,48 mmol) em THF seco (1,5 mL) a -78 °C foi adicionado lítio de *n*-butila a 1,6 M em hexanos (0,30 mL, 0,48 mmol) gota a gota. A mistura reacional foi agitada a -78 °C durante dez minutos, depois adicionado cloreto de 4-toluenossulfonila (0,092 g, 0,48 mmol) em THF seco (1,5 mL) gota a gota seguido por lítio de *n*-butila a 1,6 M em hexanos (0,30 mL, 0,48 mmol) gota a gota. A mistura reacional foi aquecida a 70 °C durante a noite. A mistura reacional foi resfriada até 0 °C. A mistura reacional foi diluída com 50 mL de água e 50 mL de acetato de etila. As camadas foram agitadas e separadas e a fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida, purificada por cromatografia em sílica gel com um gradiente até acetato de etila a 50%/hexanos para dar o produto desejado como um óleo incolor límpido (0,040 g, 0,18 mmol). APCI (POS.) m/z: 221,15 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, diclorometano-*d*₂) δ 7,43 – 7,32 (m, 3H), 7,27 – 7,23 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,98 – 4,94 (m, 2H), 4,65 – 4,62 (m, 2H), 4,19 – 3,99 (m, 4H), 1,75 (s, 3H).



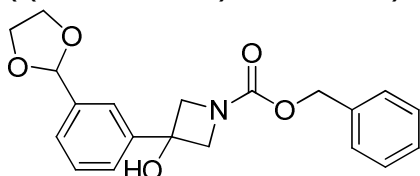
[00283] **Passo 5: Preparação de 3-(3-metiloxetan-3-il)benzaldeído.** 2-(3-(3-Metiloxetan-3-il)fenil)-1,3-dioxolano (0,040 g, 0,18 mmol) em diclorometano (1,5 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (0,139 mL, 1,8 mmol). A mistura reacional foi agitada durante uma hora, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em sílica gel com um gradiente até acetato de etila a 50%/hexanos para dar o produto desejado como um óleo incolor límpido (0,030 g, 0,17 mmol). APCI (POS.) m/z: 177,10 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, diclorometano-*d*₂) δ 10,05 (s, 1H), 7,81 – 7,75 (m, 2H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,57 – 7,53 (m, 1H), 5,00 – 4,97 (m, 2H), 4,72 – 4,68 (m, 2H), 1,79 – 1,77 (m, 3H).



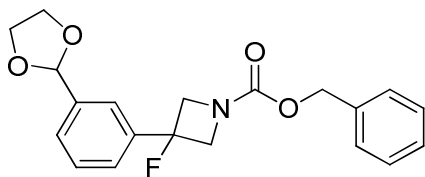
[00284] **Passo 6: Preparação de ácido 3-(3-metiloxetan-3-il)benzoico, Intermediário 33.0** 3-(3-Metiloxetan-3-il)benzaldeído (0,030 g, 0,17 mmol) em clorofórmio (1 mL), acetonitrila (1 mL) e água (1,5 mL) foi adicionado periodato de sódio (0,181 g, 0,85 mmol) seguido por tricloreto de rutênio (III) mono-hidratado (0,050 g, 0,008 mmol). A mistura reacional foi agitada durante a noite. A mistura reacional foi diluída com 50 mL de água e 50 mL de metanol a 10% em diclorometano. As camadas foram agitadas e separadas e a fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida para dar o produto desejado como um óleo incolor límpido (0,029 g, 0,15 mmol). APCI (NEG.) m/z: 191,1 (M-H)⁻. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,83

- 7,79 (m, 1H), 7,79 - 7,77 (m, 1H), 7,39 - 7,37 (m, 2H), 4,89 - 4,86 (m, 2H), 4,60 - 4,57 (m, 2H), 1,63 (s, 3H).

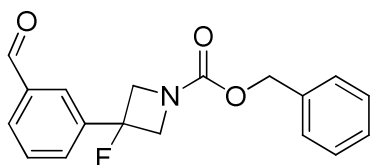
[00285] Intermediário 34.0: Preparação de ácido 3-(1-((benzilóxi)carbonil)-3-fluoroazetidin-3-il)benzoico



[00286] **Passo 1: Preparação de 3-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de benzila.** 2-(3-Bromofenil)-1,3-dioxolano (1 mL, 6,6 mmol) em THF seco (10 mL) a -78 °C foi adicionado lítio de *n*-butila a 1,6 M em hexanos (4,6 mL, 7,3 mmol) gota a gota. A mistura reacional foi agitada a -78°C durante 15 min, depois adicionado 3-oxoacetidina-1-carboxilato de benzila (1,356 g, 6,6 mmol). Foi permitido que a mistura reacional aquecesse lentamente até à temperatura ambiente e foi agitada durante 3 dias. A mistura reacional foi diluída com 50 mL de água e 50 mL de acetato de etila. As camadas foram agitadas e separadas e a fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em sílica gel com um gradiente até acetato de etila a 100%/hexanos para dar o produto desejado como um óleo incolor límpido (0,798 g, 2,2 mmol). APCI (POS.) m/z: 356,10 (M+H)⁺. M+H = 356,10, Tr = 1,743 min, 3M POS. ¹H RMN (400 MHz, diclorometano-*d*₂) δ 7,66 - 7,63 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 5H), 5,81 (s, 1H), 5,17 - 5,14 (m, 2H), 4,40 - 4,35 (m, 2H), 4,30 - 4,22 (m, 2H), 4,19 - 4,00 (m, 4H).

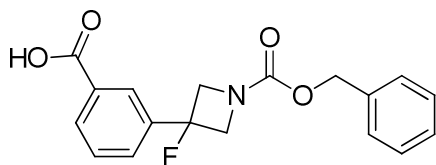


[00287] **Passo 2: Preparação de 3-(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxilato de benzila.** 3-(3-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil)-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de benzila (0,598 g, 1,7 mmol) em diclorometano seco (16 mL) a -78 °C foi adicionado trifluoreto de (dietilamino)enxofre (0,267 mL, 2,0 mmol) gota a gota. A mistura reacional foi agitada a -78 °C durante 1 hora. A mistura reacional foi diluída com 50 mL de hidróxido de sódio a 1 M e 50 mL de diclorometano. As camadas foram agitadas e separadas e a fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em sílica gel com um gradiente até acetato de etila a 40%/hexanos para dar o produto desejado como um óleo incolor límpido (0,443 g, 1,2 mmol). APCI (POS.) m/z: 358,10 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, diclorometano-*d*₂) δ 7,62 – 7,59 (m, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 3H), 7,44 – 7,33 (m, 5H), 5,82 (s, 1H), 5,19 – 5,15 (m, 2H), 4,55 – 4,45 (m, 2H), 4,45 – 4,35 (m, 2H), 4,19 – 4,10 (m, 2H), 4,10 – 4,01 (m, 2H).



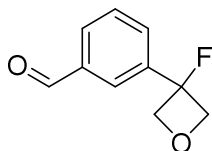
[00288] **Passo 3: Preparação de 3-fluoro-3-(3-formilfenil)azetidina-1-carboxilato de benzila.** 3-(3-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxilato de benzila (0,443 g, 1,2 mmol) em diclorometano (4 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (0,950 mL, 12 mmol). A

mistura reacional foi agitada durante a noite. A amostra foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em sílica gel com um gradiente até acetato de etila a 30%/hexanos para dar o produto desejado como um óleo incolor límpido (0,389 g, 1,2 mmol). APCI (POS.) m/z: 314,20 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, diclorometano-*d*₂) δ 10,08 (s, 1H), 8,03 – 8,01 (m, 1H), 7,95 – 7,92 (m, 1H), 7,81 – 7,77 (m, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 5H), 5,18 (s, 2H), 4,60 – 4,50 (m, 2H), 4,46 – 4,36 (m, 2H).



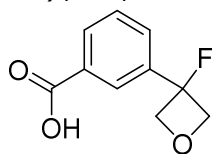
[00289] **Passo 4: Preparação de ácido 3-(1-((benzilóxi)carbonil)-3-fluoroazetidín-3-il)benzoico.** 3-Fluoro-3-(3-formilfenil)azetidina-1-carboxilato de benzila (0,445 g, 1,4 mmol) e periodato de sódio (1,519 g, 7,1 mmol) em clorofórmio (6 mL), acetonitrila (6 mL) e água (9 mL) foi adicionado tricloreto de rutênio (III) mono-hidratado (0,015 g, 0,071 mmol). A mistura reacional foi agitada durante a noite. A mistura reacional foi diluída com 50 mL de água e 50 mL de metanol a 10% em diclorometano. As camadas foram agitadas e separadas e a fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida para dar o produto desejado como um óleo vermelho límpido (0,403 g, 1,2 mmol). APCI (POS.) m/z: 330,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, diclorometano-*d*₂) δ 8,28 – 8,22 (m, 1H), 8,18 – 8,12 (m, 1H), 7,84 – 7,75 (m, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 4,60 – 4,49 (m, 2H), 4,48 – 4,38 (m, 2H).

[00290] Intermediário 35.0: Preparação de ácido 3-(3-fluoro-oxetan-3-il)benzoico



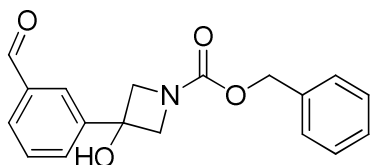
[00291] **Passo 1: Preparação de 3-(3-fluoro-oxetan-3-il)benzaldeído.** Acetal de dietila de 3-bromobenzaldeído (1 mL, 4,9 mmol) em THF seco (10 mL) a -78 °C foi adicionado lítio de *n*-butila a 1,6 M em hexanos (3,4 mL, 5,4 mmol) gota a gota. A mistura reacional foi agitada a -78°C durante quinze minutos, depois adicionada oxetan-3-ona (0,353 g, 4,9 mmol) gota a gota. A mistura reacional foi agitada a -78 °C durante trinta minutos. A mistura reacional foi diluída com 50 mL de solução saturada de cloreto de amônio e 50 mL de acetato de etila. As camadas foram agitadas e separadas e a fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida para dar o produto desejado e purificada por cromatografia em sílica gel com um gradiente até acetato de etila a 50%/hexanos. A mistura em bruto foi dissolvida em diclorometano seco (10 mL), resfriada até -78 °C e adicionado trifluoreto de dietilaminoenxofre (0,16 mL, 1,1 mmol) gota a gota. A mistura reacional foi agitada a -78 °C durante trinta minutos. A mistura reacional foi aquecida até à temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com 50 mL de hidróxido de sódio a 1 M e 50 mL de acetato de etila. As camadas foram agitadas e separadas e a fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em sílica gel com um gradiente até acetato de etila a 30%/hexanos para dar o

produto desejado como um óleo incolor límpido (0,051 g, 0,28 mmol). ^1H RMN (400 MHz, diclorometano- d_2) δ 10,10 (s, 1H), 8,13 – 8,10 (m, 1H), 7,96 – 7,92 (m, 1H), 7,92 – 7,88 (m, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 1H), 5,20

**35.0**

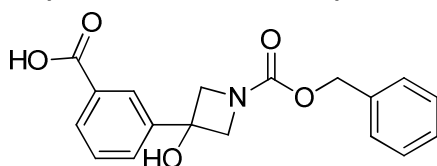
[00292] **Passo 2: Preparação de ácido 3-(3-fluoro-oxetan-3-il)benzoico, Intermediário 35.0** 3-(3-Fluoro-oxetan-3-il)benzaldeído (0,051 g, 0,28 mmol) em clorofórmio (1 mL), acetonitrila (1 mL) e água (1,5 mL) foi adicionado periodato de sódio (0,304 g, 1,4 mmol) seguido por tricloreto de rutênio (III) mono-hidratado (0,003 g, 0,014 mmol). A mistura reacional foi agitada durante a noite. A mistura reacional foi diluída com 50 mL de água e 50 mL de diclorometano. As camadas foram agitadas e separadas e a fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida para dar o produto desejado como um sólido branco (0,050 g, 0,26 mmol). ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,25 – 8,23 (m, 1H), 8,10 – 8,05 (m, 1H), 7,85 – 7,81 (m, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 5,15 – 5,06 (m, 2H), 5,00 – 4,91 (m, 2H).

[00293] **Intermediário 36.0: Preparação de ácido 3-(1-((benziloxi)carbonil)-3-hidroxiazetidina-3-il)benzoico**



[00294] **Passo 1: Preparação de 3-(3-formilfenil)-3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de benzila.** 3-(3-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil)-3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de

benzila (0,199 g, 0,56 mmol) em diclorometano (2 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (0,430 mL, 5,6 mmol). A mistura reacional foi agitada durante a noite. A amostra foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em sílica gel com um gradiente até acetato de etila a 40%/hexanos para dar o produto desejado como um óleo incolor límpido (0,144 g, 0,46 mmol). APCI (POS.) m/z: 312,10 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, diclorometano-*d*₂) δ 10,06 (s, 1H), 8,10 – 8,06 (m, 1H), 7,89 – 7,82 (m, 2H), 7,65 – 7,60 (m, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,39 – 4,28 (m, 4H).

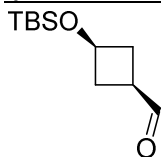
**36.0**

[00295] **Passo 2: Preparação de ácido 3-(1-((benziloxy)carbonil)-3-hidroxi-azetidín-3-il)benzoico,**

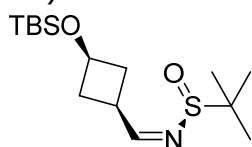
Intermediário 36.0 3-(3-Formilfenil)-3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de benzila (0,144 g, 0,46 mmol) e periodato de sódio (0,495 g, 2,3 mmol) em clorofórmio (2 mL), acetonitrila (2 mL) e água (3 mL) foi adicionado tricloreto de rutênio (III) mono-hidratado (0,005 g, 0,023 mmol). A mistura reacional foi agitada durante a noite. A mistura reacional foi diluída com 50 mL de água e 50 mL de metanol a 10% em diclorometano. As camadas foram agitadas e separadas e a fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida para dar o produto desejado como um óleo ligeiramente amarelo (0,105 g, 0,32 mmol). APCI (POS.) m/z: 328,10 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, diclorometano-*d*₂) δ 8,17 – 8,13 (m, 1H), 7,96 – 7,91 (m, 1H), 7,70 – 7,65

(m, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 7,30 – 7,18 (m, 5H), 5,02 (s, 2H), 4,28 – 4,23 (m, 2H), 4,21 – 4,16 (m, 2H).

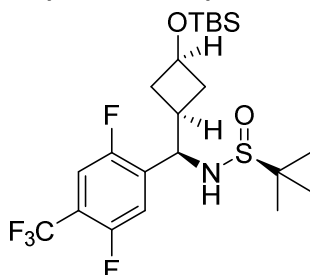
[00296] Intermediário 37.0: Preparação de (1S,3S)-3-((R)-amino(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)ciclobutan-1-ol



[00297] **Passo 1: Preparação de (1s,3s)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutano-1-carbaldeído** A uma solução de ((1s,3s)-3-((terc-butildimetilsilil)óxi)ciclobutil)metanol (2,5 g, 11,6 mmol) em DCM (30 mL) a 0 C foi adicionado periodinano de Dess-Martin (7,35 g, 17,3 mmol). A reação foi agitada durante 15 mins a 0 C e depois a solução foi aquecida até à ta. A reação foi monitorizada por análise de TLC. Após a completação da reação, a reação foi resfriada até 0 C e depois extinta com tiosulfato de sódio-solução de bicarbonato de sódio 2:1. A reação foi agitada até as fases se terem tornado límpidas. A camada aq. foi extraída uma vez com DCM e a camada orgânica combinada foi seca, filtrada e concentrada para proporcionar o produto como um óleo incolor (1,24 g, 5,78 mmol). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 9,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,23 (tt, J = 7,9, 6,8 Hz, 1H), 2,65 (ttd, J = 9,9, 7,6, 2,5 Hz, 1H), 2,37 – 2,29 (m, 2H), 1,99 – 1,92 (m, 2H), 0,82 (s, 11H), 0,00 (s, 7H).



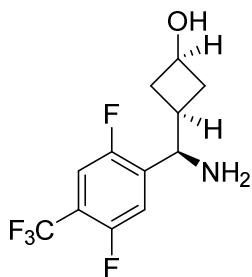
[00298] **Passo 2: Preparação de (S)-N-((Z)-((1s,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)óxi)ciclobutil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida** Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com (1s,3s)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutano-1-carbaldeído (1,85 g, 8,63 mmol) e diluído com 1,2-dicloroetano (25 mL). A essa solução foram adicionados (S)-(-)-2-metil-2-propano-sulfinamida (1,05 g, 8,63 mmol) e sulfato de cobre (II), anidro (2 eq). O frasco foi equipado com um findenser e aquecido até 55 °C. Após 24 horas, a LCMS mostrou pico contendo uma massa consistente com o produto desejado. A solução à temperatura ambiente foi filtrada através de uma almofada de Celite e concentrada sob pressão reduzida. O material foi deixado no elevado vácuo durante a noite para proporcionar produto como um óleo verde viscoso (2,45 g, 7,71 mmol). APCI (POS.) m/z: 318,20 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 7,92 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,24 (tt, J = 8,0, 6,8 Hz, 1H), 2,95 – 2,77 (m, 1H), 2,47 – 2,41 (m, 2H), 2,05 – 1,74 (m, 2H), 1,08 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 7H).



[00299] **Passo 3: Preparação de (S)-N-((R)-((1s,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)óxi)ciclobutil)(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida** A um frasco de fundo redondo com 3 tubuladuras seco no forno de 100 mL sob nitrogênio foi adicionado 1-bromo-2,5-

difluoro-4-(trifluorometil)benzeno (1,09 g, 3,45 mmol) em THF anidro (15 mL). A solução resultante foi resfriada até -70 C (temperatura interna) com um banho de acetona e gelo seco. Complexo de cloreto de isopropilmagnésio e cloreto de lítio (2,79 mL, 3,62 mmol, 1,3 M) foi depois adicionado gota a gota enquanto se mantinha a temperatura de reação interna entre -65 C e -70 C. A solução resultante foi agitada a -70 C durante 30 minutos e, depois, (S)-N-((Z)-((1s,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)óxi)ciclobutil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida em 5 mL de THF foi adicionada gota a gota enquanto se mantinha a temperatura interna entre -65 e -70 C. A solução resultante foi agitada à mesma temperatura durante 120 minutos e, depois, o gelo seco foi removido do banho de resfriamento e foi permitido que a reação aquecesse até 0 C ao longo de 30 minutos e à ta durante a noite (nenhuma reação observada a 0 C - a reação procedeu à ta). Foi depois extinta com 30 mL de cloreto de amônio saturado (aquoso) e depois diluída com 40 mL de acetato de etila e 40 mL de água. As camadas foram agitadas e separadas e a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada até um sólido pegajoso em bruto que foi purificado com sílica gel usando um gradiente de acetato de etila de 0 a 20%/hexanos, proporcionando o produto desejado como uma espuma branca (1,06 g, 1,91 mmol, mistura de diastereoisômeros 2:1). APCI (POS.) m/z: 500,20 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 7,82 - 7,60 (m, 4H), 5,77 - 5,61 (m, 2H), 4,46 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,12 - 4,02 (m, 2H), 2,43 (ddt, J = 12,1, 10,5, 6,1 Hz, 2H), 2,17 (ddd, J = 17,1, 9,8, 7,6 Hz, 2H), 2,11 - 2,01 (m, 2H), 1,83

- 1,67 (m, 2H), 1,64 - 1,46 (m, 2H), 1,06 (s, 18H), 0,84 (d, J = 2,1 Hz, 18H), 0,00 (s, 12H).

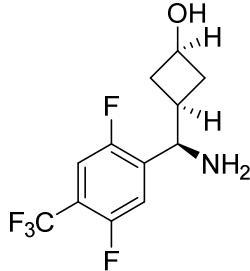
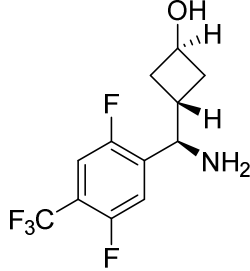


[00300] **Passo 4: Preparação de (1S,3S)-3-((R)-amino(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)ciclobutan-1-ol, (Intermediário 37.0).** A uma solução de (S)-N-((R)-((1S,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)óxi)ciclobutil)(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,95 g, 1,90 mmol) em 15 mL de metanol a 0 °C em um banho de gelo sob árgon foi adicionado HCl a 4 M em dioxano (1,42 mL, 5,70 mmol) gota a gota e agitado durante 5 minutos. Depois, a mistura reacional foi agitada a 0 C durante 30 mins e aquecida até à TA e agitada durante 30 minutos enquanto se monitorizava continuamente com análise de TLC. A reação foi considerada como estando completa após 30 minutos (análise de LCMS). Após a reação ter estado completa, a reação foi extinta por adição de trietilamina (10 mL). A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida, e o sólido branco restante foi dividido entre bicarbonato de sódio saturado (30 mL) e DCM (30 mL). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM adicional (30 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo, proporcionando o produto desejado como um óleo viscoso (0,51 g, 1,81 mmol). APCI (POS.) m/z: 282,20 (M+H)⁺. ¹H RMN (400

MHz, DMSO- d_6) δ 7,70 (dt, J = 9,9, 3,7 Hz, 2H), 5,08 – 4,87 (m, 1H), 4,11 – 4,00 (m, 1H), 3,86 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 2,17 (d, J = 40,5 Hz, 2H), 2,04 – 1,93 (m, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 1H), 1,61 (ddt, J = 29,0, 10,0, 8,2 Hz, 2H).

[00301] Os compostos apresentados na seguinte tabela foram sintetizados seguindo o procedimento delineado acima usando substituições de materiais de partida como descrito.

Tabela 12

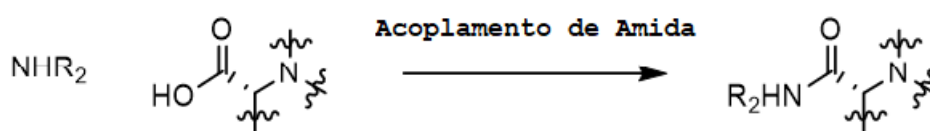
Interme- diário	Reagentes	Estrutura, Nome e Dados
Interme- diário 37.0	((1S,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)óxi)ciclobutil)metanol	 (1S,3s)-3-((R)-amino(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)ciclobutan-1-ol LCMS-ESI (POS.) m/z: 282,20 (M+H)+
Intermed iário 37.1	((1R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)óxi)ciclobutil)metanol	 (1R,3r)-3-((R)-amino(2,5-difluoro-4-

		(trifluorometil)fenil)metil)c iclobutan-1-ol LCMS-ESI (POS.) m/z: 282,20 (M+H)+

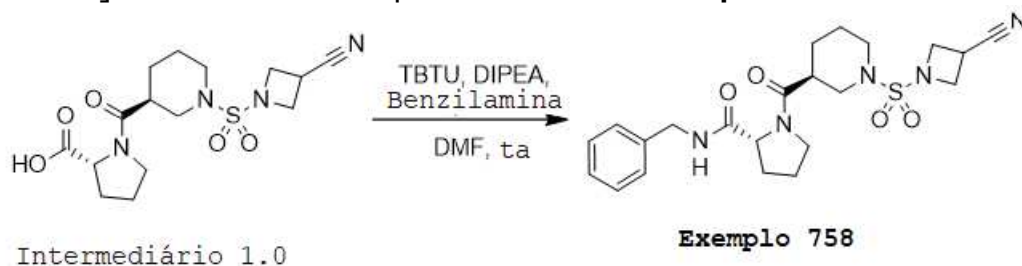
[00302] Procedimentos Gerais

[00303] Via A:

[00304] Esquema Geral para a Via A:



[00305] Via A Exemplificativa: **Exemplo 758**



[00306] Passo 1: Um frasco de pressão de 40 mL foi carregado com ácido (R)-1-((S)-1-((3-cianoazetidina-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico (**Intermediário 1**, 150 mg, 0,41 mmol) e DMF (2,0 mL). A essa solução foram adicionados DIPEA (0,20 mL, 1,15 mmol), benzilamina (0,10 mL, 0,92 mmol) e TBTU (195 mg, 0,61 mmol), respectivamente. O frasco foi selado e foi permitido que agitasse à temperatura ambiente durante 30 min. O material em bruto foi filtrado através de um filtro de ponta de seringa de 0,45 µm e purificado por HPLC preparativa (XSelect

CSH Prep C18 10 μ m ODB 19 x 100 mm, A: água ácido fórmico a 0,1% B: acetonitrila ácido fórmico a 0,1%, Gradiente: 25% (2 min), 25-70% (12 min), Caudal: 40 mL/min, monitorizada @ 215 nm) para dar (*R*)-*N*-benzil-1-((*S*)-1-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)pirrolidina-2-carboxamida (**Exemplo 758**, 145 mg) como um sólido branco fofo. ^1H RMN (500 MHz, clorofórmio-*d*) δ ppm 7,18–7,38 (m, 5H), 4,62 (d l, J = 5,97 Hz, 1H), 4,40–4,50 (m, 2H), 4,10–4,17 (m, 4H), 3,78 (d l, J = 12,07 Hz, 2H), 3,57–3,66 (m, 2H), 3,42–3,49 (m, 1H), 2,97–3,02 (m, 1H), 2,69–2,82 (m, 2H), 2,44–2,49 (m, 1H), 2,18–2,26 (m, 1H), 1,49–2,14 (m, 7H). LCMS-ESI (POS.) m/z : 460,2 (M+H)+.

[00307] Em um segundo exemplo ilustrativo, o composto do Exemplo 403 é preparado pelo processo do esquema geral para a Via A:

[00308] Exemplo 402: Preparação de (*2R,4S*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida

[00309] Passo 1: Preparação de 2-(((*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de (*2R,4S*)-*terc*-butila. Hidrocloreto de (*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metanamina (Intermediário 9.5, 1,4 g, 5,14 mmol), TBTU (1,7 g, 5,14 mmol) e ácido (*2R,4S*)-1-Boc-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (1,2 g, 5,14 mmol) foram adicionados a um frasco de fundo redondo de 100 mL. DCM (26 mL) foi adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente à medida que DIPEA (2,70 mL, 15,43 mmol) era introduzida em uma porção

única. A reação foi agitada à ta durante 30 min. A solução em bruto foi depois transportada diretamente para o passo subsequente. LCMS (POS.) m/z: 471,0 (M+Na)+.

[00310] Passo 2: Preparação de (2*R*,4*S*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida. 2-(((*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de (2*R*,4*S*)-*terc*-butila em bruto (2,31 g, 5,14 mmol) dissolvido em DCM (25,7 mL) do passo prévio foi agitado à ta. TFA (7,66 mL, 103 mmol) foi adicionado gota a gota e a reação foi agitada à ta durante 1 h. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o produto foi usado diretamente sem purificação. LCMS (POS.) m/z: 349,2 (M+H)+.

[00311] Passo 3: Preparação de (2*R*,4*S*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida. Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com (2*R*,4*S*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (1,69 g, 5,00 mmol), DIPEA (2,6 mL, 15,0 mmol), ácido 3-(metilsulfonil)benzoico (1,00 g, 5,00 mmol), TBTU (1,69 g, 5,25 mmol) e DMF (10,0 mL). A reação foi agitada durante 1 h e depois purificada diretamente por HPLC preparativa (XSelect CSH Prep C18 10 µm ODB 19 x 100 mm, A: água TFA a 0,1% B: acetonitrila TFA a 0,1%, gradiente: 25% (2 min), 25-70% (12 min), caudal: 40 mL/min, monitorizada @ 215 nm) para dar o composto do título como um sólido branco (1,78 g). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,57 - 8,92 (m, 1

H), 7,46 - 8,11 (m, 7 H), 5,17 - 5,42 (m, 1 H), 4,56 - 4,76 (m, 2 H), 3,49 - 4,25 (m, 6 H), 1,81 - 2,04 (m, 1 H), 0,80 - 1,29 (m, 1 H), -0,23 - 0,66 (m, 4 H). LCMS (POS.) m/z: 531,0 (M+H)+.

[00312] Em um terceiro exemplo ilustrativo, o composto do Exemplo 365 é preparado pelo processo do esquema geral para a Via A:

[00313] Exemplo 364: Preparação de (R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida

[00314] Passo 1: Preparação de 2-(((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila. Um frasco de fundo redondo de 50 mL com barra de agitação magnética foi carregado com hidrocloreto de (R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metanamina (Intermediário 9.5, 940 mg, 3,49 mmol), DIPEA (1,82 mL, 10,5 mmol), N-(*terc*-butoxicarbonil)-D-prolina (750 mg, 3,49 mmol) e TBTU (1,12 g, 3,49 mmol) em DCM (7,0 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h e depois lavada uma vez com HCl a 1 N e depois uma vez com salmoura. Os orgânicos foram separados, secos sobre sulfato de sódio e concentrados sob pressão reduzida. O produto em bruto foi absorvido em sílica gel e purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, malha 230-400) usando EtOAc a 0-100%/hexanos para dar o composto do título como um sólido branco (1,45 g, 3,37 mmol). ¹H RMN (500 MHz, clorofórmio-*d*) δ ppm 7,42 - 7,53 (m, 1 H), 7,36 - 7,42 (m, 1 H), 7,31 (d l, J=9,86 Hz, 1 H), 4,12 - 4,73 (m, 2 H), 3,20 - 3,71 (m, 2 H), 1,75 - 2,55 (m, 4 H), 1,10 - 1,77 (m, 11

H), 0,48 - 0,77 (m, 2 H), 0,26 - 0,48 (m, 2 H). LCMS (POS.) m/z: 453,2 (M+Na)+.

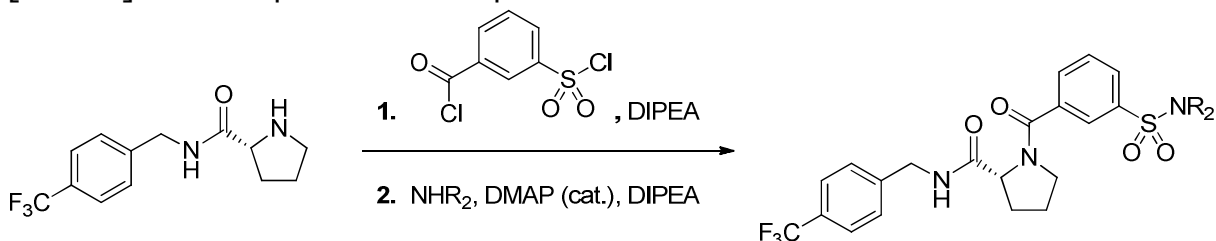
[00315] Passo 2: Preparação de hidrocloreto de (R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)pirrolidina-2-carboxamida. Um frasco de fundo redondo de 100 mL com barra de agitação magnética foi carregado com 2-(((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (1,45 g, 3,37 mmol), DCM (15 mL) e HCl (4 M em 1,4-dioxano, 12,63 mL, 50,5 mmol). A reação foi agitada à ta durante 2 h. Os voláteis foram depois removidos sob pressão reduzida para dar produto desejado como um sólido branco (1,20 g). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,75 - 10,22 (m, 1 H), 9,46 (d l, *J*=6,75 Hz, 1 H), 8,47 (d l, *J*=2,85 Hz, 1 H), 7,69 - 7,78 (m, 1 H), 7,59 - 7,69 (m, 2 H), 4,43 - 4,56 (m, 1 H), 4,25 (t l, *J*=7,79 Hz, 1 H), 3,33 (s, 1 H), 3,16 (t l, *J*=7,14 Hz, 2 H), 2,25 - 2,42 (m, 1 H), 1,72 - 1,96 (m, 2 H), 1,61 - 1,72 (m, 1 H), 1,19 - 1,37 (m, 1 H), 0,56 - 0,68 (m, 1 H), 0,50 (tt, *J*=8,79, 4,57 Hz, 1 H), 0,41 (dq, *J*=9,47, 4,80 Hz, 1 H), 0,34 (dt, *J*=9,54, 4,70 Hz, 1 H). LCMS (POS.) m/z: 331,2 (M+H)+.

[00316] Passo 3: Preparação de (R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida. Ácido 3-(metilsulfonil)benzoico (1,15 g, 5,76 mmol), TBTU (1,85 g, 5,76 mmol) e (R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)pirrolidina-2-carboxamida (1,59 g, 4,8 mmol) foram suspensos em DCM (24 mL). DIPEA (2,5 mL, 14,40 mmol) foi adicionada gota a gota e a reação foi agitada

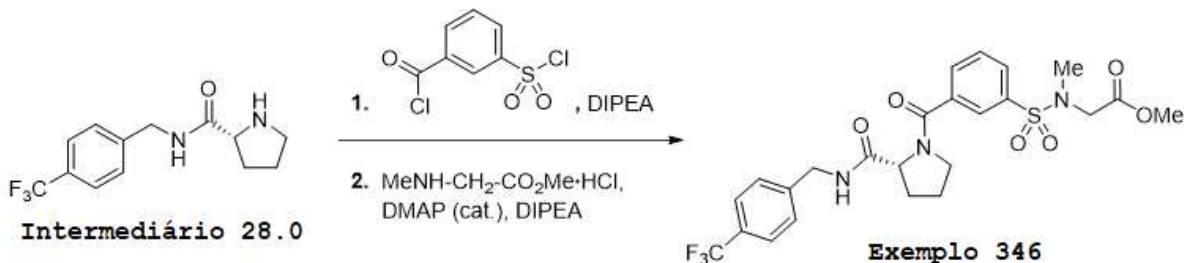
à ta durante 1 h. A mistura reacional foi lavada uma vez com solução saturada de bicarbonato de sódio, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O produto em bruto foi purificado diretamente por HPLC preparativa (XSelect CSH Prep C18 10 μ m ODB 19 x 100 mm, A: água TFA a 0,1% B: acetonitrila TFA a 0,1%, gradiente: 25% (2 min), 25-70% (12 min), caudal: 40 mL/min, monitorizada @ 215 nm) para dar o composto do título como um sólido branco (1,58 g, 3,08 mmol). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,49 - 8,78 (m, 1 H), 7,51 - 8,07 (m, 7 H), 4,18 - 4,65 (m, 2 H), 3,38 - 3,69 (m, 2 H), 3,25 - 3,31 (m, 3 H), 2,13 - 2,29 (m, 1 H), 1,64 - 1,92 (m, 3 H), 0,88 - 1,29 (m, 1 H), -0,06 - 0,66 (m, 4 H). LCMS (POS.) m/z: 513,2 (M+H)+.

[00317] Via B:

[00318] Esquema Geral para a Via B:



[00319] Via B Exemplificativa: Exemplo 346



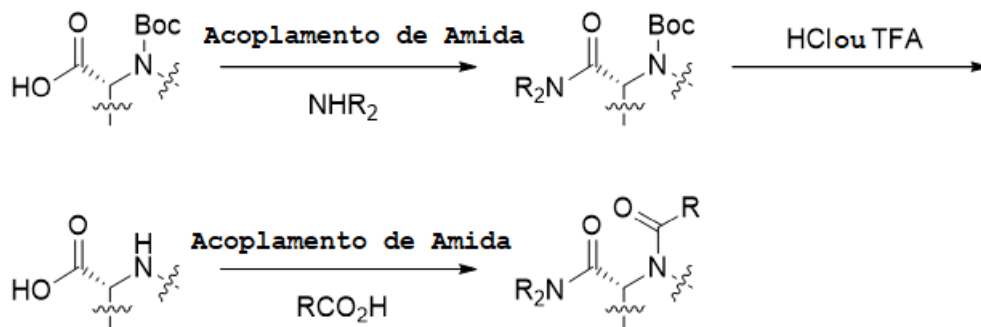
[00320] Passo 1: Cloreto de 3-(clorossulfonil)benzoíla (0,091 mL, 0,379 mmol) foi dissolvido em DCM (1,0 mL) a 0 °C. DIPEA (0,165 mL, 0,948 mmol) foi adicionada seguida por (R)-N-(4-(trifluorometil)benzil)pirrolidina-2-carboxamida

(**Intermediário 28.0**, 0,06 g, 0,190 mmol) gota a gota ao longo de 15 minutos. Hidrocloreto de éster de metila de sarcosina, DMAP (0,023 g, 0,190 mmol) e DIPEA (0,165 mL, 0,948 mmol) foram depois adicionados e a reação foi aquecida até à temperatura ambiente durante 60 min. O material em bruto foi filtrado através de um filtro de ponta de seringa de 0,45 µm e purificado por HPLC preparativa (XSelect CSH Prep C18 10 µm ODB 19 x 100 mm, A: água ácido fórmico a 0,1% B: acetonitrila ácido fórmico a 0,1%, gradiente: 25% (2 min), 25-70% (12 min), caudal: 40 mL/min, monitorizada @ 215 nm) para dar (*R*)-2-(*N*-metil-3-(2-((4-

(trifluorometil)benzil)carbamoil)pirrolidina-1-carbonil)fenilsulfonamido)acetato de metila, **Exemplo 346** (13 mg) como um sólido branco fofo. ¹H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ ppm 7,27–7,92 (m, 9H), 7,24–7,25 (m, 1H), 4,62–4,76 (m, 1H), 4,38–4,54 (m, 2H), 3,92–4,01 (m, 2H), 3,45–3,59 (m, 4H), 3,30–3,43 (m, 1H), 2,74–2,90 (m, 3H), 2,35–2,47 (m, 1H), 1,98–2,12 (m, 2H), 1,96–2,13 (m, 2H), 1,73–1,89 (m, 1H). LCMS-ESI (POS.) *m/z*: 542,2 (M+H)+.

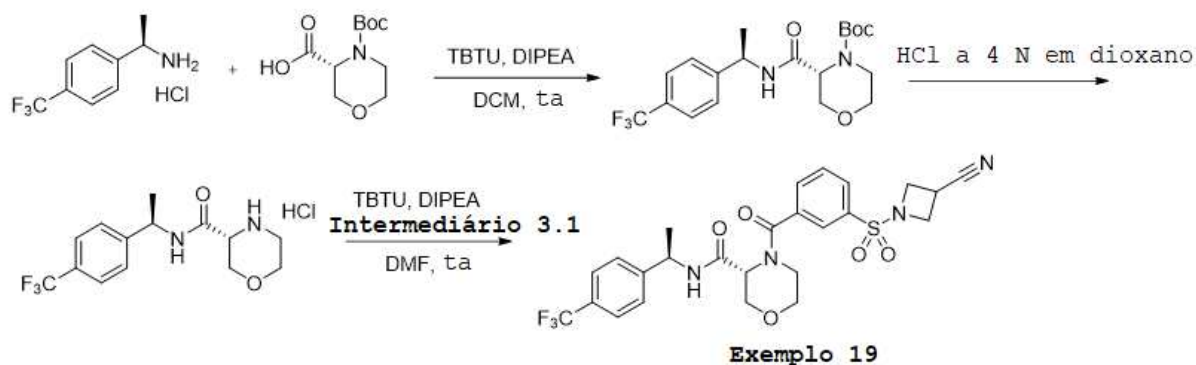
[00321] Via C:

[00322] Esquema Geral para a Via C:



[00323] Via C Exemplificativa: **Exemplo 19**

303/1330



[00324] Passo 1: Um frasco de liberação de pressão de 40 mL foi carregado com ácido (*R*)-4-(*tert*-butoxicarbonil)morfolina-3-carboxílico (500 mg, 2,16 mmol) e dissolvido em DCM (10 mL). A essa solução em agitação à ta foram adicionados DIPEA (0,94 mL, 5,41 mmol), (*R*)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina (532 mg, 2,81 mmol) e TBTU (764 mg, 2,38 mmol). Após 2 horas à ta, o material em bruto foi carregado diretamente em uma coluna de sílica gel e purificado por cromatografia *flash* (Biotage de 50 g eluindo com acetato de etila a 0-50%:etanol 3:1 (v/v) em heptano) para proporcionar (*R*)-3-(((*R*)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)carbamoil)morfolina-4-carboxilato de *tert*-butila (829 mg, 2,06 mmol) como uma espuma branca amorfa. LCMS-ESI (POS.) *m/z*: 425,2 (*M*+Na)+.

[00325] Passo 2: Um frasco de liberação de pressão de 40 mL foi carregado com (*R*)-3-(((*R*)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)carbamoil)morfolina-4-carboxilato de *tert*-butila (829 mg, 2,06 mmol) e dissolvido em diclorometano (10 mL). A essa solução foi adicionado HCl a 4,0 M em dioxano (2,06 mL, 8,24 mmol). O frasco foi selado e foi permitido que agitasse à ta durante 19 h. O precipitado branco foi coletado por filtração e lavado com heptano para

dar hidrocloreto de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)morfolina-3-carboxamida (635 mg) como um sólido branco analiticamente puro. LCMS-ESI (POS.) m/z : 303,2 ($M+H$)⁺.

[00326] Passo 3: Um frasco de liberação de pressão de 40 mL foi carregado com hidrocloreto de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)morfolina-3-carboxamida (150 mg, 0,443 mmol) e DMF (2,5 mL). A essa solução em agitação à ta foram adicionados DIPEA (0,50 mL, 2,86 mmol), ácido 3-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)benzoico (**Intermediário 3.1**, 130 mg, 0,487 mmol) e finalmente TBTU (213 mg, 0,664 mmol). O frasco foi selado e foi permitido que agitasse durante 24 h à ta. A reação foi diluída com uma pequena quantidade de água e filtrada através de um filtro de ponta de seringa de 0,45 µm e purificada por HPLC preparativa (XSelect CSH Prep C18 10 µm ODB 19 x 100 mm, A: água TFA a 0,1% B: acetonitrila TFA a 0,1%, gradiente: 25% (2 min), 25-70% (12 min), caudal: 40 mL/min, monitorizada @ 215 nm) para dar (*R*)-4-(3-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)benzoil)-*N*-((*R*)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)morfolina-3-carboxamida, também referida como (3*R*)-4-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-*N*-((1*R*)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-morfolinacarboxamida **Exemplo 19** (221,2 mg) como um sólido esbranquiçado. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,52–8,73 (m, 1H), 7,95 (s l, 1H), 7,75–7,88 (m, 3H), 7,70 (d l, *J* = 8,04 Hz, 2H), 7,54 (d l, *J* = 6,62 Hz, 2H), 5,05 (s l, 1H), 4,20–4,44 (m, 2H), 3,52–4,07 (m, 8H), 3,10–3,49 (m, 2H), 1,32–1,48 (m, 3H). LCMS-ESI (POS.) m/z : 551,2 ($M+H$)⁺.

[00327] Segundo exemplo ilustrativo preparado pelo esquema geral para a Via C:

[00328] Exemplo 218: Preparação de (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-2-(5-(metilsulfonil)nicotinoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (composto esse que é também referido aqui como (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-2-((5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida)

[00329] **Passo 1: Preparação de (S,E)-N-(4-cloro-2,5-difluorobenzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida.** (S)-(-)-2-metil-2-propanossulfinamida (18,88 g, 156 mmol) e sulfato de cobre (II) (9,42 g, 212 mmol) foram suspensos em 1,2-dicloroetano (283 mL) à ta. 4-Cloro-2,5-difluorobenzaldeído (25,00 g, 142 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida até 55 °C durante 12 h. A solução amarela turbida foi filtrada através de celite e sílica. O bolo de filtração foi lavado com 1,2-dicloroetano (250 mL) e depois o filtrado foi concentrado para dar um sólido amarelo-pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,61 (s, 1H), 8,02-7,91 (m, 2H), 1,20 (s, 9H). LCMS (POS.) m/z: 280,0 (M+H)+.

[00330] **Passo 2: Preparação de (S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.** (S,E)-N-(4-cloro-2,5-difluorobenzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4,0 g, 14,3 mmol) foi dissolvida em DCM (72 mL) e resfriada até -78 °C. Brometo de ciclopropilmagnésio (1 M em 2-MeTHF, 21,5 mL, 21,5 mmol, 1,5 equiv) foi depois adicionado gota a gota e foi permitido que

a reação aquecesse lentamente até à ta e foi agitada durante 2 horas adicionais. A reação foi extinta por adição de solução aquosa saturada de cloreto de amônio com agitação rápida. Os orgânicos foram separados, e a camada aquosa foi lavada duas vezes com DCM (2 x 50 mL). Os orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, malha 230-400) usando EtOAc a 10-70% em hexanos para dar o composto do título como um óleo amarelo viscoso. A estereoquímica foi atribuída com base em precedente da literatura (Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* 2002, 35, 984). ^1H RMN (500 MHz, clorofórmio-*d*) δ ppm 7,20 - 7,26 (m, 1 H), 7,10 - 7,20 (m, 1 H), 3,90 (d, $J=9,34$ Hz, 1 H), 3,59 (s l, 1 H), 1,23 (s, 8 H), 0,67 - 0,77 (m, 1 H), 0,44 - 0,62 (m, 3 H). LCMS-ESI (POS.) m/z : 322,2 (M+H)+.

[00331] **Passo 3. Preparação de hidrocloreto de (*R*)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metanamina**

(Intermediário 9.2). (S)-*N*-((*R*)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-2-metilpropano-2-

sulfinamida (3,8 g, 12,0 mmol) foi dissolvida em metanol (14,0 mL) seguido por adição de HCl (4 M em dioxano, 6 mL, 24,0 mmol). A solução foi agitada durante 2 h e depois os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O sólido em bruto foi empastado em EtOAc e depois os sólidos foram coletados por filtração para dar hidrocloreto de (*R*)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metanamina

(Intermediário 9.2, 2,6 g) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,88 (s l, 3 H), 7,99 (dd, $J = 9,85, 6,32$

Hz, 1 H), 7,77 (dd, $J = 9,43, 6,22$ Hz, 1 H), 3,79 (d l, $J = 8,50$ Hz, 1 H), 1,35-1,44 (m, 1 H), 0,64-0,72 (m, 2 H), 0,48-0,57 (m, 1 H), 0,28-0,35 (m, 1 H). LCMS (POS.) m/z : 201,2 (M-NH₂)⁺.

[00332] Passo 4. Preparação de 3-(((*R*)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)carbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1*R*,3*R*,5*R*)-*terc*-butila. Um frasco de 20 mL com uma barra de agitação foi carregado com ácido (1*R*,3*R*,5*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (100 mg, 0,440 mmol), TBTU (141 mg, 0,440 mmol) hidrocloreto de (*R*)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metanamina (Intermediário 9.2, 112 mg, 0,440 mmol), DIPEA (0,129 mL, 0,88 mmol) e DCM (1,1 mL). A reação foi agitada a 25 °C durante 2 h, concentrada e, depois, purificada por cromatografia em coluna (sílica gel, malha 230-400) usando EtOAc a 0-50% em hexanos para dar o composto do título como um sólido branco (178 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,22 - 8,72 (m, 1 H), 7,25 - 7,70 (m, 2 H), 4,06 - 4,56 (m, 2 H), 3,36 (d l, $J=3,89$ Hz, 1 H), 1,57 - 1,80 (m, 1 H), 1,12 - 1,56 (m, 13 H), 0,74 - 0,94 (m, 2 H), 0,39 - 0,70 (m, 3 H), 0,22 - 0,39 (m, 2 H). LCMS (POS.) m/z : 465,2 (M+Na)⁺.

[00333] Passo 5. Preparação de hidrocloreto de (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-(((*R*)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Intermediário 28.4). Um frasco de fundo redondo de 100 mL com barra de agitação magnética foi carregado com 3-(((*R*)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)carbamoil)-2-

azabíciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1*R*,3*R*,5*R*)-*terc*-butila (1,9 g, 4,4 mmol), HCl (4 M em dioxano, 2,2 mL, 8,9 mmol) e DCM (11,0 mL). Após agitação à ta durante 2 h, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para produzir um sólido branco (Intermediário 28.4, 1,60 g). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,55 (s l, 1 H) 9,33 (d, *J*=7,27 Hz, 1 H) 8,74 (s l, 1 H) 7,64 (t, *J*=7,56 Hz, 1 H) 7,60 (t, *J*=7,76 Hz, 1H) 4,56 (dd, *J*=10,90, 3,11 Hz, 1 H) 4,35 - 4,44 (m, 1H) 3,56 (s, 1 H) 3,23 - 3,30 (m, 1 H) 2,47 - 2,53 (m, 3H) 2,00 (dd, *J*=13,75, 3,11 Hz, 1 H) 1,67 - 1,76 (m, 1 H) 1,19 - 1,30 (m, 2 H) 0,69 - 0,87 (m, 2 H) 0,44 - 0,61 (m, 3 H) 0,25 - 0,42 (m, 2 H). LCMS (POS.) *m/z*: 327,2 (M+H)⁺.

[00334] Passo 6. Preparação de (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-2-(5-(metilsulfonil)nicotinoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Exemplo 218). Ácido 5-(metilsulfonil)-3-piridinacarboxílico (2,28 g, 11,32 mmol), TBTU (3,82 g, 11,89 mmol) e hidrocloreto de (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Intermediário 28.4, 3,7 g, 11,32 mmol) foram suspensos em DCM (56,6 mL) à ta. DIPEA (5,92 mL, 34,0 mmol) foi adicionada e a reação foi agitada à ta durante 30 minutos. A reação foi diluída com DCM e lavada uma vez com HCl a 1 N, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O material em bruto foi purificado por HPLC preparativa (XSelect CSH Prep C18 10 μm ODB 19 x 100 mm, A: água TFA a 0,1% B: acetonitrila TFA a 0,1%, gradiente: 25% (2 min), 25-70% (12 min), caudal: 40 mL/min, monitorizada @ 215 nm) para dar (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-

(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-2-(5-(metilsulfonil)nicotinoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida como um sólido branco (**Exemplo 218**, 2,77 g).

[00335] Terceiro exemplo ilustrativo preparado pelo esquema geral para a Via C:

[00336] Exemplo 314: Preparação de (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-2-(2-(metilsulfonil)isonicotinoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida, também referida como (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-2-((2-(metilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida

[00337] Preparação de (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-2-(2-(metilsulfonil)isonicotinoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida. TBTU (78 mg, 0,24 mmol), hidrocloreto de (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Intermediário 28.4, 72 mg, 0,22 mmol) e ácido 2-(metilsulfonil)isonicotínico (49 mg, 0,24 mmol) foram dissolvidos em DMF (1,1 mL) à ta. DIPEA (0,12 mL, 0,660 mmol) foi adicionada e a reação foi agitada à ta durante 2 h. A mistura reacional foi depois purificada por HPLC preparativa (XSelect CSH Prep C18 10 µm ODB 19 x 100 mm, A: água TFA a 0,1% B: acetonitrila TFA a 0,1%, gradiente: 25% (2 min), 25-70% (12 min), caudal: 40 mL/min, monitorizada @ 215 nm) para dar um sólido branco (Exemplo 314, 48,1 mg).

[00338] Em um quarto exemplo ilustrativo, o composto do Exemplo 214 é preparado pelo processo do esquema geral para a Via C:

[00339] Exemplo 214: Preparação de (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(5-(metilsulfonil)nicotinoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (composto esse que é também referido aqui como (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida).

[00340] **Passo 1. Preparação de 2,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzaldeído.** A uma solução de 1-bromo-2,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzeno (130 g, 498 mmol, Oakwood, Inc.) em THF (1,3 L) foi adicionado cloreto de isopropilmagnésio (solução a 2 M em THF, 274 mL, 548 mmol) gota a gota sob atmosfera de nitrogênio a -45 °C. A mistura reacional foi agitada a -45 °C durante 30 min e depois DMF (174 mL, 2,24 mol) foi lentamente adicionada e agitada durante 20 min. Foi permitido que a mistura reacional aquecesse até 0 °C e foi extinta com solução aquosa saturada de NH₄Cl (500 mL), diluída com água (1,5 L) e extraída com EtOAc (3 x 2 L). Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura (2,0 L) e secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para dar 2,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzaldeído (65 g) como um óleo incolor. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*): δ 10,38 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 9,2, 5,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 9,2, 5,2 Hz, 1H).

[00341] **Passo 2: Preparação de (S,E)-N-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida.**

A uma suspensão de sulfato de cobre (II) (228 g, 1,43 mol) e (S)-(-)-2-metilpropano-2-sulfinamida (130 g, 1,07 mol) em 1,2-dicloroetano (2,2 L) foi adicionado 2,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzaldeído (150 g, 0,714 mol) à ta. A reação foi aquecida até 80 °C e agitada durante 18 h. A mistura foi depois filtrada através de uma almofada de Celite e o bolo de filtração foi lavado com 1,2-dicloroetano (500 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, malha 60-120) eluindo com EtOAc a 4-10% em hexanos para proporcionar (S,E)-N-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (195 g) como um óleo viscoso marrom. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*): δ 8,88 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 9,6, 5,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 9,2, 5,2 Hz, 1H), 1,31 (s, 9H).

[00342] **Passo 3: Preparação de (S)-N-((S)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida e (S)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.** Uma solução de (S,E)-N-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (195 g, 622 mmol) em DCM (3,6 L) foi resfriada até -78°C. Brometo de ciclopropilmagnésio (0,5 M em THF, 1,87 L, 934 mmol) foi depois adicionado gota a gota ao longo de 1 h. A mistura reacional foi agitada a -78 °C durante 1 h adicional e depois foi permitido que aquecesse até à ta ao longo de 2 h. A mistura reacional foi extinta com solução aquosa

saturada de NH_4Cl (700 mL) e extraída com DCM (3 x 700 mL). Os extratos orgânicos foram lavados com água (500 mL), salmoura (500 mL), secos sobre Na_2SO_4 e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo em bruto purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, malha 230-400) usando EtOAc a 5-15% em hexanos. O pico eluindo em primeiro lugar (secundário) foi atribuído como (S)-N-((S)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (16 g) com base em precedente da literatura (ver Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* 2002, 35, 984) e coletado como um óleo marrom. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,78-7,65 (m, 2H), 5,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,87 (dd, $J = 8,0, 7,4$ Hz, 1H), 1,27-1,20 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 0,65-0,60 (m, 1H), 0,52-0,46 (m, 2H), 0,37-0,33 (m, 1H). LCMS-ESI (POS.) m/z : 356,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. O pico eluindo em segundo lugar (principal) foi atribuído como (R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (95 g) com base em precedente da literatura (Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* 2002, 35, 984) e coletado como um óleo marrom. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,78-7,70 (m, 2H), 5,73 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,87 (dd, $J = 8,0, 6,8$ Hz, 1H), 1,32-1,27 (m, 1H), 1,08 (s, 9H), 0,65-0,61 (m, 1H), 0,52-0,46 (m, 2H), 0,37-0,33 (m, 1H). LCMS-ESI (POS.) m/z : 356,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[00343] **Passo 4: Preparação de hidrocloreto de (R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metanamina, Intermediário 8.0.** A uma solução de (S)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

(95 g, 268 mmol) em metanol (450 mL) foi adicionado HCl (4 M em dioxano, 134 mL, 535 mmol) a 0 °C e agitada à ta durante 2 h. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e azeotropada com DCM (500 mL). O sólido residual foi triturado com éter de etila (500 mL), coletado por filtração e seco sob vácuo para dar hidrocloreto de (R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metanamina (**Intermediário 8.0**, 73 g) como um sólido esbranquiçado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,10 (s, 3H), 8,19 (dd, *J* = 10,8, 5,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 1,46–1,38 (m, 1H), 0,78–0,68 (m, 2H), 0,57–0,53 (m, 1H), 0,39–0,33 (m, 1H). LCMS-ESI (POS.) *m/z*: 252,1 (M+H)⁺.

[00344] Passo 5: Preparação de 3-(((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1*R*,3*R*,5*R*)-*terc*-butila. Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com TBTU (1,61 g, 5,0 mmol), DIPEA (2,6 mL, 15,0 mmol), hidrocloreto de (R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metanamina (**Intermediário 8.0**, 1,44 g, 5,00 mmol), ácido (1*R*,3*R*,5*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (1,14 g, 5,00 mmol) e DCM (12,5 mL). A reação foi agitada durante 20 min e depois diluída com DCM e depois lavada com HCl a 1 N, bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura. Os orgânicos foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados para dar um óleo amarelo viscoso que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, malha 230-400) usando EtOAc a 0-50% em hexanos para dar o composto do título como um sólido branco

(2,01 g). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,52 - 8,76 (m, 1 H) 7,66 - 7,78 (m, 1 H) 7,56 - 7,66 (m, 1H) 4,55 (d ld, $J=10,90$, 2,85 Hz, 1 H) 4,31 - 4,46 (m, 2 H) 3,27 - 3,36 (m, 1 H) 2,60 (td, $J=12,46$, 6,23 Hz, 1 H) 1,80 (dd, $J=13,36$, 2,72 Hz, 1 H) 1,40 - 1,52 (m, 1 H) 1,37 (s, 3 H) 1,19 - 1,32 (m, 2H) 1,10 (s, 5 H) 0,94 - 1,07 (m, 1 H) 0,79 - 0,94 (m, 1 H) 0,19 - 0,64 (m, 5 H). LCMS-ESI (POS.) m/z : 483,2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[00345] Passo 6: Preparação de metanossulfonato de (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida. Frasco de fundo redondo de 500 mL equipado com barra de agitação magnética, condensador de refluxo e entrada de argon foi carregado com 3-(((*R*)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1*R*,3*R*,5*R*)-*tert*-butila (24,3 g, 52,8 mmol) e éter de metila e *tert*-butila (200 mL). O frasco foi colocado em bloco de aquecimento e aquecido até 50 °C, depois ácido metanossulfônico (5,14 mL, 79 mmol) foi adicionado gota a gota através de seringa no espaço de 5 min (a evolução lenta de gás começa após adição de ~1 mL). A mistura foi agitada a 50 °C até a evolução de gás ter parado (~2 h), momento em que um sólido branco precipitou. Foi permitido que a mistura alcançasse a ta e foi agitada durante a noite à ta. O sólido branco foi separado por filtração e lavado com 20 mL de MTBE e seco para originar metanossulfonato de (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida como um sólido branco (21,13 g, 46,3 mmol). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,46

(d, $J=8,04$ Hz, 1 H) 7,67 - 7,76 (m, 2 H) 4,32 (t, $J=8,82$ Hz, 1 H) 3,73 - 3,84 (m, 1 H) 3,22 (s l, 1 H) 2,79 (td, $J=6,29$, 2,72 Hz, 1 H) 1,92 - 2,06 (m, 2 H) 1,35 (qd, $J=8,52$, 4,54 Hz, 1 H) 1,18 - 1,29 (m, 1 H) 0,51 - 0,61 (m, 1 H) 0,46 (tt, $J=8,56$, 4,41 Hz, 1 H) 0,25 - 0,38 (m, 3 H) -0,35 - -0,24 (m, 1 H). LCMS-ESI (POS.) m/z : 361,2 (M+H)+.

[00346] Passo 7: Preparação de (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(5-(metilsulfonil)nicotinoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Exemplo 214). A uma suspensão de metanossulfonato de (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (11,19 g, 24,52 mmol) em acetato de isopropila (65,0 mL), ácido 5-(metilsulfonil)nicotínico (4,93 g, 24,52 mmol) foi adicionado seguido por DIPEA (12,85 mL, 73,5 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 2 min, depois anidrido cíclico de ácido 1-propanofosfônico (solução a 50% em peso em EtOAc, 21,89 mL, 36,8 mmol) foi adicionado gota a gota e a mistura foi agitada durante 1 h à ta. A reação foi tratada com HCl (2 N, 36,8 mL, 73,5 mmol) e agitada durante 20 min à ta. A camada orgânica foi separada e lavada com água e salmoura, filtrada através de celite e concentrada para originar óleo amarelo. Este óleo foi diluído com 10 mL de *i*-PrOH e aquecido até 60 °C e agitado à ta durante 30 min. O material precipitado foi coletado por filtração e lavado com *i*-PrOH (~15 mL) e seco para originar (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(5-(metilsulfonil)nicotinoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-

carboxamida (Exemplo 214, 9,68 g) ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,83 - 9,24 (m, 2 H), 8,28 - 8,80 (m, 2 H), 7,68 - 7,82 (m, 1 H), 7,36 - 7,64 (m, 1 H), 4,00 - 5,05 (m, 2 H), 3,34 - 3,41 (m, 4 H), 2,56 - 2,76 (m, 1 H), 1,53 - 1,79 (m, 2 H), -0,28 - 1,24 (m, 7 H). LCMS-ESI (POS.) m/z : 544,2 (M+H)+.

[00347] Em um quinto exemplo ilustrativo, o composto do Exemplo 279 é preparado pelo processo do esquema geral para a Via C:

[00348] Exemplo 279: Preparação de (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2-(metilsulfonil)isonicotinoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida, também referida aqui como (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((2-(metilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida

[00349] Passo 1: Preparação de 3-(((*R*)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1*R*,3*R*,5*R*)-*terc*-butila. Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com TBTU (1,61 g, 5,0 mmol), DIPEA (2,6 mL, 15,0 mmol), hidrocloreto de (*R*)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metanamina (Intermediário 8.0, 1,44 g, 5,00 mmol), ácido (1*R*,3*R*,5*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (1,14 g, 5,00 mmol) e DCM (12,5 mL). A reação foi agitada durante 20 min e depois diluída com DCM e depois lavada com HCl a 1 N, bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura. Os orgânicos foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados para dar um

óleo amarelo viscoso que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, malha 230-400) usando EtOAc a 0-50% em hexanos para dar o composto do título como um sólido branco (2,01 g). 8,52 - 8,76 (m, 1 H) 7,66 - 7,78 (m, 1 H) 7,56 - 7,66 (m, 1H) 4,55 (d ld, $J=10,90$, 2,85 Hz, 1 H) 4,31 - 4,46 (m, 2 H) 3,27 - 3,36 (m, 1 H) 2,60 (td, $J=12,46$, 6,23 Hz, 1 H) 1,80 (dd, $J=13,36$, 2,72 Hz, 1 H) 1,40 - 1,52 (m, 1 H) 1,37 (s, 3 H) 1,19 - 1,32 (m, 2H) 1,10 (s, 5 H) 0,94 - 1,07 (m, 1 H) 0,79 - 0,94 (m, 1 H) 0,19 - 0,64 (m, 5 H). LCMS (POS.) m/z : 483,2 ($M+Na$)⁺.

[00350] Passo 2: Preparação de (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida. Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com 3-(((*R*)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1*R*,3*R*,5*R*)-*terc*-butila (2,01 g, 4,37 mmol) e DCM (8,8 mL) seguido por adição de TFA (3,4 mL, 43,7 mmol). A reação foi agitada durante 2 h e depois diluída com 50 mL de DCM. O ácido em excesso foi extinto por adição gota a gota de solução saturada de bicarbonato de sódio com agitação rápida. As camadas foram separadas e a fração aquosa foi lavada duas vezes com 50 mL de DCM. Os orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados para dar o produto desejado como um sólido branco (1,51 g, 4,2 mmol). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,46 (d, $J=8,04$ Hz, 1 H) 7,67 - 7,76 (m, 2 H) 4,32 (t, $J=8,82$ Hz, 1 H) 3,73 - 3,84 (m, 1 H) 3,22 (s l, 1 H) 2,79 (td, $J=6,29$, 2,72 Hz, 1 H) 1,92 - 2,06 (m, 2 H) 1,35 (qd, $J=8,52$, 4,54 Hz, 1 H) 1,18 - 1,29 (m, 1 H) 0,51 - 0,61

(m, 1 H) 0,46 (tt, $J=8,56, 4,41$ Hz, 1 H) 0,25 - 0,38 (m, 3 H) -0,35 - -0,24 (m, 1 H). LCMS (POS.) m/z : 361,2 (M+H)+.

[00351] Passo 3: Preparação de (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2-(metilsulfonil)isonicotinoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida. Um frasco de fundo redondo de 25 mL foi carregado com (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (273 mg, 0,758 mmol), ácido 2-(metilsulfonil)isonicotínico (152 mg, 0,758 mmol), TBTU (243 mg, 0,758 mmol), DIPEA (0,377 mL, 2,17 mmol) e DMF (3,6 mL). A reação foi agitada durante 2,5 h. A mistura reacional foi purificada diretamente por HPLC preparativa (XSelect CSH Prep C18 10 μ m ODB 19 x 100 mm, A: água TFA a 0,1% B: acetonitrila TFA a 0,1%, gradiente: 25% (2 min), 25-70% (12 min), caudal: 40 mL/min, monitorizada @ 215 nm) para dar o composto do título (237,8 mg). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,94 (d, $J=4,80$ Hz, 1 H), 8,75 (d, $J=7,40$ Hz, 1 H), 7,83 - 8,27 (m, 2 H), 7,69 - 7,81 (m, 1 H), 7,59 (dd, $J=11,03, 5,45$ Hz, 1 H), 4,11 - 5,04 (m, 2 H), 3,19 - 3,37 (m, 4 H), 2,54 - 2,76 (m, 1 H), 1,53 - 1,83 (m, 2 H), -0,22 - 1,30 (m, 7 H). LCMS-ESI (POS.) m/z : 544,0 (M+H)+.

[00352] Em um sexto exemplo ilustrativo, o composto do Exemplo 270 é preparado pelo processo do esquema geral para a Via C:

[00353] Exemplo 270: Preparação de (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida

[00354] Passo 1: (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida. A uma solução à ta de ácido (1*R*,3*R*,5*R*)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (Intermediário 5.0, 47 mg, 0,151 mmol), hidrocloreto de (*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metanamina (Intermediário 9.5, 37 mg, 0,138 mmol), hidroxibenzotriazol (37 mg, 0,275 mmol) e hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (104 mg, 0,275 mmol) em DMF (0,6 mL) foi adicionada DIPEA (0,24 mL, 1,38 mmol). A mistura resultante foi agitada à ta durante 20 min, depois diluída com água (0,5 mL) e extraída com EtOAc (2 x 1 mL). A fase orgânica foi seca e concentrada até um óleo viscoso que foi purificado por HPLC de fase reversa (água a 10%-100% (c/ TFA a 0,1%)/acetonitrila (c/ TFA a 0,1%), gradiente de 40 min, coluna Phenomenex Gemini 5 μ m C18) para proporcionar o produto desejado (68,0 mg, 0,130 mmol) como uma espuma branca. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ : 8,74 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,18 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,09 – 7,99 (m, 2H), 7,79 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,74 – 7,59 (m, 2H), 4,96 (dd, *J* = 11,5, 3,5 Hz, 2H), 4,58 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,82 – 1,60 (m, 3H), 1,13 – 1,05 (m, 1H), 0,82 – 0,66 (m, 2H), 0,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 0,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 0,35 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H). LCMS-APCI (POS.) *m/z*: 525,2 (*M*+*H*)⁺.

[00355] Preparação de Intermediário Comum 5.0 ácido (1*R*,3*R*,5*R*)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico:

[00356] **Passo 1: Preparação de hidrocloreto de 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1*R*,3*R*,5*R*)-etila**

Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1*R*,3*R*,5*R*)-2-*tert*-butila e 3-etila (1,0 g, 3,92 mmol, Synthonix, Inc.) e DCM (13,0 mL). A essa solução foi adicionado HCl (4,0 M em dioxano, 4,90 mL, 19,6 mmol). Após 2,5 h à ta, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e azeotropada com metanol (2 x 10 mL) para dar hidrocloreto de 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1*R*,3*R*,5*R*)-etila (0,751 g, 100%) como uma espuma. LCMS-ESI (POS.). m/z: 156,2 (M+H)+.

[00357] **Passo 2: Preparação de ácido 2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-**

carboxilato de (1*R*,3*R*,5*R*)-etila Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com hidrocloreto de 2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1*R*,3*R*,5*R*)-etila (0,75 g, 3,9 mmol) e DCM (20 mL). A essa solução em agitação à ta foram adicionados ácido 3-(metilsulfonil)benzoico (1,2 g, 5,9 mmol), TBTU (1,9 g, 5,9 mmol) e DIPEA (3,4 mL, 19,6 mmol). Após 24 h, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O óleo resultante foi diluído com DCM e purificado por MPLC em sílica gel, eluindo com EtOAc a 0-50% em heptano para proporcionar 2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1*R*,3*R*,5*R*)-etila (1,1 g, 83%). LCMS-ESI (POS.). m/z: 338,0 (M+H)+.

[00358] **Passo 3: Preparação de ácido (1*R*,3*R*,5*R*)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-**

carboxílico, Intermediário 5.0. A um frasco de fundo redondo

de 50 mL foram adicionados 2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1*R*,3*R*,5*R*)-etila (1,0 g, 3,0 mmol), hidróxido de lítio (0,14 g, 14,8 mmol) e 1,4-dioxano (10 mL) e água (10 mL). A mistura reacional foi agitada à *ta* durante 1 h, depois diluída com água e acidificada até pH = 2 com HCl a 1 N. A mistura foi extraída com DCM/MeOH 3:1, e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre MgSO₄, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para originar ácido (1*R*,3*R*,5*R*)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (0,81 g) como sólido branco. LCMS-ESI (POS.). *m/z*: 310,0 (M+H)+.

[00359] Preparação de Intermediário Comum 9.5
 hidrocloreto de (*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metanamina:

[00360] Passo 1: Preparação de (*S,E*)-*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Intermediário Comum 9.5). Sulfato de cobre (II) (31,2 g, 195 mmol) e (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (17,35 g, 143 mmol) foram suspensos em 1,2-dicloroetano (260 mL). 2-Fluoro-4-(trifluorometil)benzaldeído (25 g, 130 mmol) foi adicionado, e a reação foi aquecida até 55 °C. A mistura foi filtrada através de uma almofada de celite e sílica gel. O bolo de filtração foi lavado com 1,2-dicloroetano, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar (*S,E*)-*N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida como um óleo amarelo viscoso (38,3 g, 130 mmol). ¹H RMN (500 MHz, clorofórmio-*d*) δ ppm 8,14 (t, *J*=7,40

Hz, 1 H), 7,51 (d, $J=8,30$ Hz, 1 H), 7,45 (d, $J=9,86$ Hz, 1 H), 1,29 (s, 9 H). LCMS (POS.) m/z : 296,0 (M+H)+.

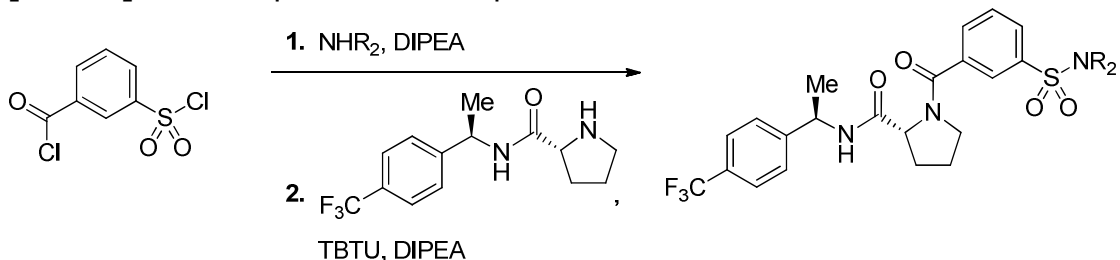
[00361] **Passo 2: Preparação de (S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.** Um frasco de fundo redondo com três tubuladuras de 1 L foi carregado com (S,E)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (20,1 g) e DCM (295 mL). A solução foi resfriada até -78 °C seguida por adição de brometo de ciclopropilmagnésio (solução a 1 M em 2-MeTHF, 89 mL, 89 mmol) a uma taxa de 90 mL/hr. A reação foi agitada durante uma hora adicional e depois o banho frio foi removido e foi permitido que a solução aquecesse até 0 °C. A esta solução foi adicionada solução saturada de cloreto de amônio (150 mL) seguida por água (100 mL). As camadas foram separadas e o orgânico foi lavado uma vez com solução saturada de salmoura, seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida para dar um óleo amarelo (19 g). O produto em bruto foi continuado sem purificação. A estereoquímica foi atribuída com base em precedente da literatura (Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984).

[00362] **Passo 3: Preparação de hidrocloreto de (R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metanamina (Intermediário Comum 9.5).** (S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida foi dissolvida em DCM (200 mL) seguido por adição de HCl (solução a 4 M em dioxano, 50 mL, 200 mmol). Após agitação durante 1 h, o produto foi precipitado por adição de heptano. O precipitado foi coletado por filtração e os sólidos foram

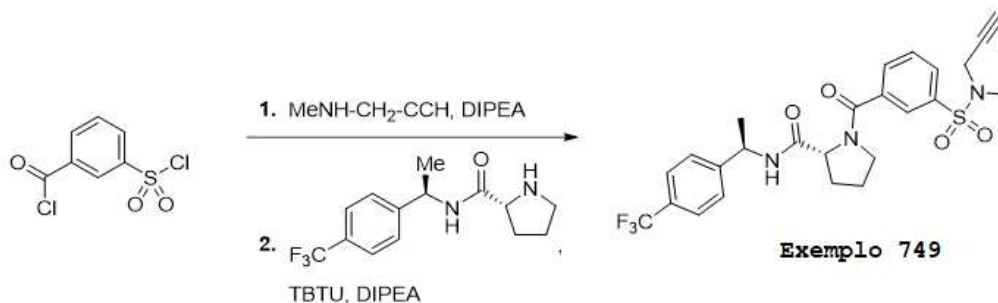
lavados com heptano e secos sob atmosfera de nitrogênio durante a noite para dar o produto desejado como um sólido branco (11,4 g, 42,3 mmol). ^1H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ ppm 0,46 (dq, $J=9,81, 5,13$ Hz, 1 H) 0,61 - 0,77 (m, 3 H) 1,41 - 1,50 (m, 1 H) 3,96 (d ld, $J=9,38, 5,13$ Hz, 1 H) 7,37 - 7,47 (m, 2 H) 7,87 (t, $J=7,46$ Hz, 1 H) 9,17 (s l, 3 H).

[00363] Via D:

[00364] Esquema Geral para a Via D:



[00365] Via D Exemplificativa: Exemplo 749

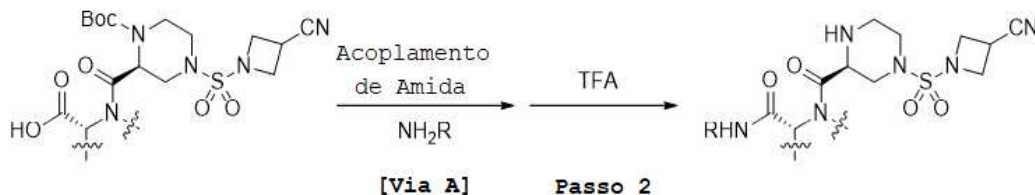


[00366] *N*-metilprop-2-in-1-amina (10,4 mg, 0,15 mmol) foi adicionada a um frasco de 4 mL e refrigerada até -30°C . A isto foi adicionada uma solução de ácido 3-(clorossulfonyl)benzoico (0,050 g, 0,225 mmol) e DIPEA (0,065 mL, 0,56 mmol) em DCM (0,750 mL). Foi permitido que a reação aquecesse lentamente até à ta e foi agitada durante 1 h adicional. Uma solução de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (0,052 g, 0,180 mmol), DIPEA (0,065 mL, 0,375 mmol, 0,56 mmol) e TBTU (0,058 g, 0,180 mmol) foi depois adicionada e o

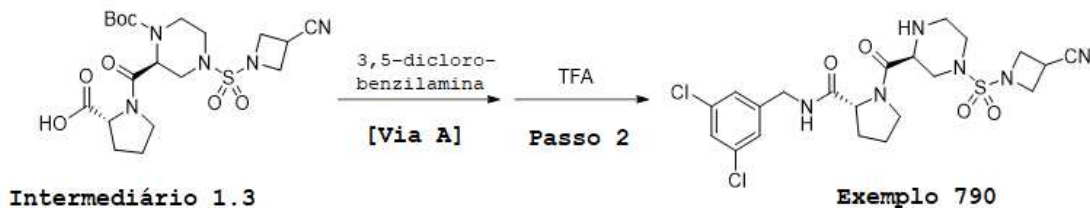
acoplamento foi agitado à temperatura ambiente durante 12 h. O produto em bruto foi purificado por método de HPLC preparativa (coluna: Xbridge ou Xselect 19 x 100 mm, 10 µm, fase móvel: NH₄OH a 0,1% em ACN e água) para dar 1-(3-(metil(2-propin-1-il)sulfamoyl)benzoyl)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida **Exemplo 749** (12 mg) como um filme incolor. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,49–8,91 (m, 1H), 7,50–8,04 (m, 8H), 4,84–5,27 (m, 1H), 3,99–4,48 (m, 2H), 3,59–3,68 (m, 1H), 3,39–3,54 (m, 3H), 2,69–3,15 (m, 4H), 2,69–3,19 (m, 1H), 1,68–2,06 (m, 4H), 1,31–1,46 (m, 3H). LCMS-ESI (POS.) m/z: 522,2 (M+H)⁺.

[00367] Via E

[00368] Esquema Geral para a Via E:



[00369] Via E Exemplificativa: **Exemplo 790**



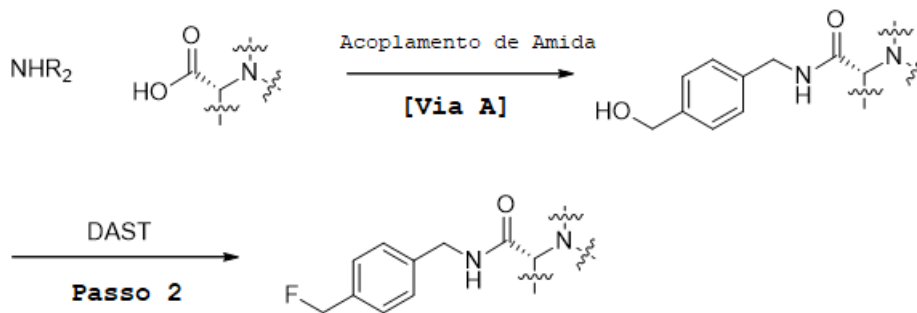
[00370] O procedimento descrito para a **Via A** foi realizado empregando 3,5-diclorobenzilamina e **Intermediário 1.3** seguidos pela manipulação subsequente:

[00371] Passo 2: (S)-4-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)-2-((R)-2-((3,5-diclorobenzil)carbamoil)pirrolidina-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila em bruto (200 mg, 0,318 mmol) foi dissolvido em DCM (3,0 mL, 0,1 M)

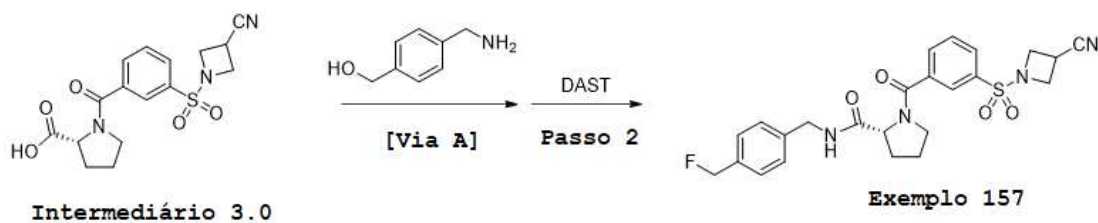
à ta. TFA (1,5 mL) foi adicionado e a reação foi agitada durante 3 h e depois bicarbonato de sódio saturado foi adicionado e os orgânicos foram extraídos com acetato de etila e lavados com salmoura. Os orgânicos foram concentrados para proporcionar 1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-piperazinil)carbonil)-N-(3,5-diclorobenzil)-D-prolinamida Exemplo 790 (32 mg) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,28-8,78 (m, 1H), 8,03-8,25 (m, 1H), 7,30-7,61 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 4,22-4,39 (m, 3H), 4,01-4,14 (m, 2H), 3,88-3,98 (m, 2H), 3,70-3,88 (m, 2H), 3,30-3,62 (m, 6H), 2,91-3,06 (m, 1H), 2,68-2,78 (m, 2H), 1,74-2,16 (m, 4H). LCMS-ESI (POS.) m/z: 529,0 (M+H)+.

[00372] Via F

[00373] Esquema Geral para a Via F:



[00374] Via F Exemplificativa: **Exemplo 157**

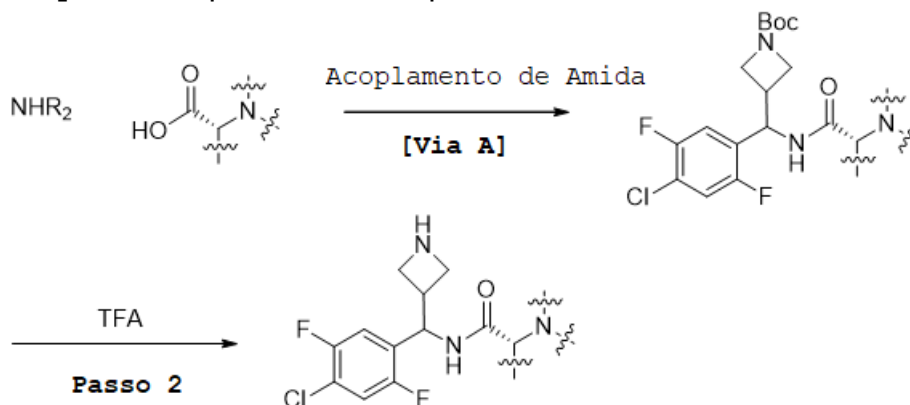


[00375] O procedimento descrito para a **Via A** foi realizado empregando (4-(aminometil)fenil)metanol e **Intermediário 3.0** seguidos pela manipulação subsequente:

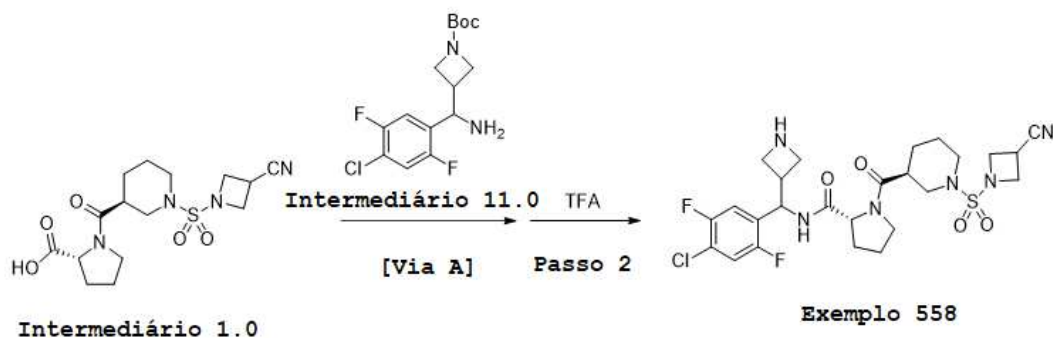
[00376] Passo 2: (*R*)-1-(3-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)benzoil)-*N*-(4-(hidroximetil)benzil)pirrolidina-2-carboxamida (332 mg, 0,688 mmol) foi dissolvida em diclorometano (3,4 mL) e resfriada até -78 °C. A isto foi adicionado DAST a 1,0 M em DCM (1,0 mL, 1,03 mmol) gota a gota. A reação foi agitada a -78°C durante 1 h e depois foi permitido que aquecesse até à ta. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por HPLC preparativa (XSelect CSH Prep C18 10 µm ODB 19 x 100 mm, A: água TFA a 0,1% B: acetonitrila TFA a 0,1%, gradiente: 25% (2 min), 25-70% (12 min), caudal: 40 mL/min, monitorizada @ 215 nm) para dar 1-((3-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)fenil)carbonil)-*N*-(4-(fluorometil)benzil)-*D*-prolinamida **Exemplo 157** (8,7 mg) como um sólido branco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,57 (t, *J* = 5,97 Hz, 1H), 7,62–8,06 (m, 4H), 6,94–7,44 (m, 4H), 5,38–5,47 (m, 1H), 5,29–5,35 (m, 1H), 3,78–4,55 (m, 8H), 3,60–3,67 (m, 2H), 2,17–2,31 (m, 1H), 1,76–1,97 (m, 3H). LCMS-ESI (POS.) *m/z*: 485,2 (M+H)+.

[00377] Via G

[00378] Esquema Geral para a Via G:



[00379] Via G Exemplificativa: **Exemplo 558**



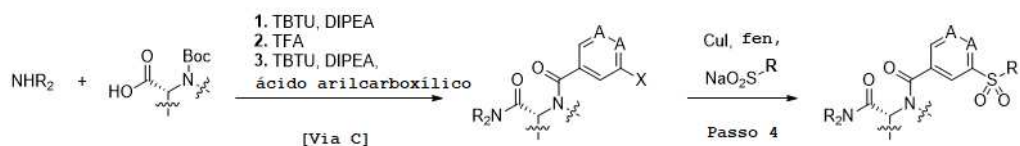
[00380] O procedimento descrito para a **Via A** foi realizado empregando **Intermediário 11.0** e **Intermediário 1.0** seguidos pela manipulação subsequente:

[00381] Passo 2: 3-((*R*)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)((*R*)-1-((*S*)-1-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)pirrolidina-2-carboxamido)metil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila foi dissolvido em DCM (2,2 mL) à ta. TFA (0,675 mL, 8,76 mmol) foi adicionado e a solução foi agitada durante 1 h. Bicarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado e os orgânicos foram extraídos com acetato de etila, lavados com salmoura e purificados por HPLC preparativa (XSelect CSH Prep C18 10 µm ODB 19 x 100 mm, A: água TFA a 0,1% B: acetonitrila TFA a 0,1%, gradiente: 25% (2 min), 25-70% (12 min), caudal: 40 mL/min, monitorizada @ 215 nm) para dar uma mistura diastereoisomérica de (*R*)-*N*-((*S*)-azetidin-3-il(4-cloro-2,5-difluorofenil)metil)-1-((*S*)-1-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)pirrolidina-2-carboxamida e (*R*)-*N*-((*R*)-azetidin-3-il(4-cloro-2,5-difluorofenil)metil)-1-((*S*)-1-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)pirrolidina-2-carboxamida. A mistura diastereoisomérica foi separada por método de SFC

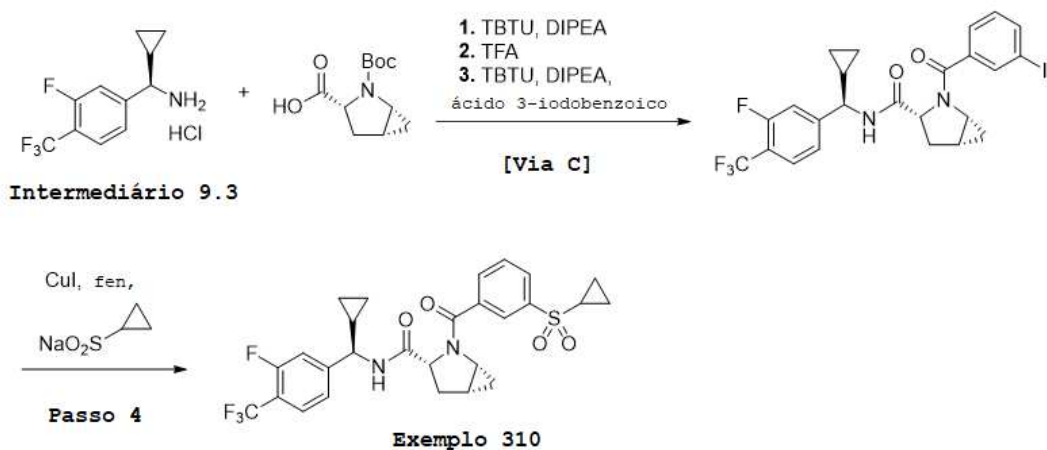
preparativa (Coluna: Chiralpak IC 2 x 15 cm, fase móvel: metanol a 55% com DEA a 0,2%, caudal: 80 mL/min, 215 nm, pressão à entrada: 100 bar) para entregar ambos os epímeros. O pico eluindo sem segundo lugar foi atribuído como *N*-((*R*)-3-azetidínil(4-cloro-2,5-difluorofenil)metil)-1-(((3*S*)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-*D*-prolinamida **Exemplo 558** com base em precedente da literatura (Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,32–8,67 (m, 3H), 5,06–5,38 (m, 1H), 4,21–4,51 (m, 1H), 3,97–4,11 (m, 2H), 3,84–3,96 (m, 2H), 3,74–3,81 (m, 1H), 3,51–3,64 (m, 3H), 3,43–3,49 (m, 1H), 3,08–3,29 (m, 3H), 2,69–3,04 (m, 3H), 2,56–2,68 (m, 1H), 1,63–2,25 (m, 7H), 1,11–1,56 (m, 3H). LCMS-ESI (POS.) *m/z*: 585,2 (M+H)⁺.

[00382] Via H

[00383] Esquema Geral para a Via H:



[00384] Via H Exemplificativa: **Exemplo 310**

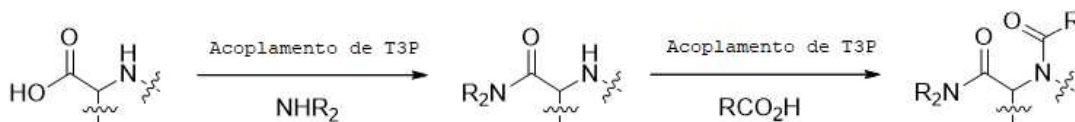


[00385] O procedimento descrito para a **Via C** foi realizada empregando **Intermediário 9.3**, ácido (1*R*,3*R*,5*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico e ácido 3-iodobenzoico seguidos pela manipulação subsequente:

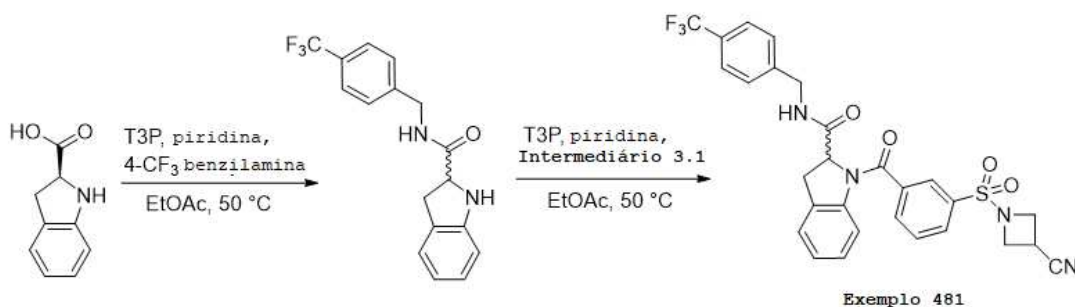
[00386] Passo 4: (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-iodobenzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (126 mg, 0,22 mmol), 1,10-fenantrolina (0,016 g, 0,089 mmol), iodeto de cobre (I) (1,5 mg, 0,045 mmol) e sal de sódio de ácido ciclopropanossulfínico (5,8 mg, 0,33 mmol) foram adicionados a um frasco de reação de 8 mL. Sulfoxido de dimetila (0,90 mL) foi adicionado, o frasco foi selado com uma tampa de Teflon e aquecido a 85 °C durante 12 h. A mistura foi depois resfriada até à ta e purificada por HPLC preparativa (XSelect CSH Prep C18 10 µm ODB 19 x 100 mm, A: água TFA a 0,1% B: acetonitrila TFA a 0,1%, gradiente: 25% (2 min), 25-70% (12 min), caudal: 40 mL/min, monitorizada @ 215 nm) para dar (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(ciclopropilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida **Exemplo 310** (56 mg) como um sólido branco. ¹H RMN (500 MHz, clorofórmio-*d*) δ ppm 8,23–8,29 (m, 1H), 7,96–8,08 (m, 2H), 7,65–7,75 (m, 1H), 7,48–7,59 (m, 2H), 7,14–7,25 (m, 2H), 5,13–5,22 (m, 1H), 4,26–4,39 (m, 1H), 3,24–3,32 (m, 1H), 2,54–2,63 (m, 1H), 2,47–2,54 (m, 1H), 2,35–2,45 (m, 1H), 1,72–1,85 (m, 1H), 1,32–1,44 (m, 2H), 1,03–1,26 (m, 4H), 0,85–0,96 (m, 1H), 0,52–0,71 (m, 2H), 0,31–0,46 (m, 2H). LCMS-ESI (POS.) m/z: 551,2 (M+H)+.

[00387] Via I

[00388] Esquema Geral para a Via I:



[00389] Via I Exemplificativa: **Exemplo 481**



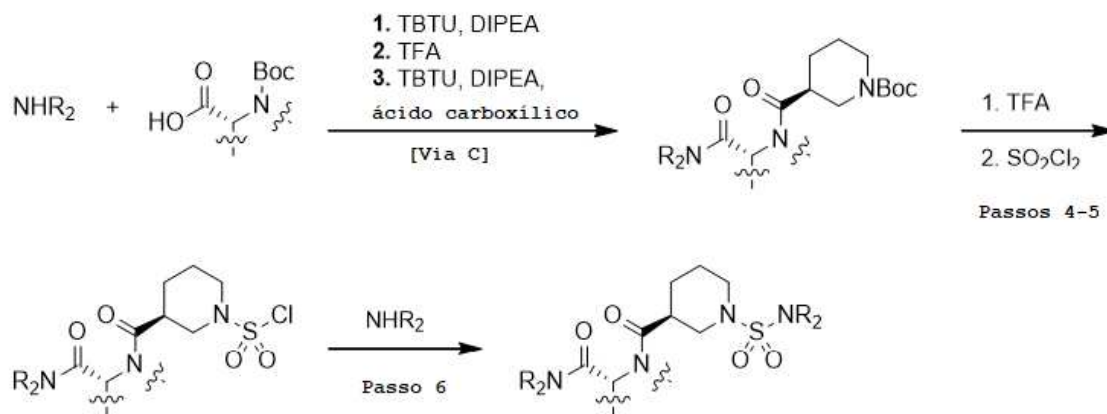
[00390] Passo 1: A um frasco de 40 mL foram adicionados (4-(trifluorometil)fenil)metanamina (0,32 g, 1,84 mmol), ácido (S)-(-)-indolina-2-carboxílico (0,30 g, 1,84 mmol), acetato de etila (6,1 mL), piridina (3,1 mL) e anidrido cíclico de ácido 1-propanofosfônico (1,84 mL, 1,84 mmol). O frasco foi tapado e aquecido até 50 °C durante 1 h. A reação foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel usando EtOAc a 0-50%/heptano para dar (rac)-N-(4-(trifluorometil)benzil)indolina-2-carboxamida (0,336 g). LCMS-ESI (POS.) m/z: 321,2 (M+H)⁺.

[00391] Passo 2: A um frasco de 20 mL foram adicionados ácido 3-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)benzoico (**Intermediário 3.1**, 0,304 g, 1,143 mmol), N-(4-(trifluorometil)benzil)indolina-2-carboxamida (0,366 g, 1,143 mmol), acetato de etila (3,81 mL), piridina (1,90 mL) e anidrido cíclico de ácido 1-propanofosfônico (1,5 mL, 1,485 mmol). O frasco foi tapado e aquecido até 50 °C durante 1 h, depois resfriado até à ta e purificado por HPLC preparativa

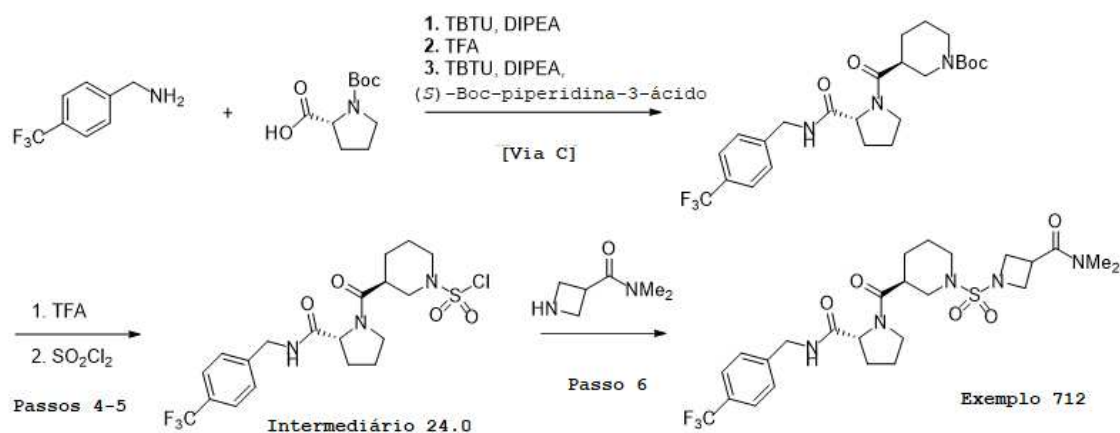
(Xselect 19 x 100 mm, 10 μ m, fase móvel: NH_4OH a 0,1% em ACN e água) para proporcionar tanto (2*R*)-1-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)-2,3-di-hidro-1*H*-indol-2-carboxamida como (2*S*)-1-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)-2,3-di-hidro-1*H*-indol-2-carboxamida (**Exemplo 481**) (0,021 g) como um sólido branco. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,87–8,09 (m, 3H), 7,87 (s l, 1H), 7,77–7,84 (m, 1H), 7,71 (d l, $J = 7,66$ Hz, 1H), 7,60–7,67 (m, 2H), 7,56 (d l, $J = 7,66$ Hz, 1H), 7,44 (s l, 1H), 7,36 (d l, $J = 7,27$ Hz, 1H), 7,21–7,31 (m, 2H), 7,15–7,21 (m, 1H), 7,07–7,15 (m, 1H), 6,88–7,07 (m, 1H), 4,27 (s l, 1H), 4,08 (d l, $J = 5,06$ Hz, 1H), 3,94–4,04 (m, 2H), 3,80–3,93 (m, 2H), 3,05 (s, 1H). LCMS-ESI (POS.) m/z : 569,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[00392] Via J

[00393] Esquema Geral para a Via J:



[00394] Via J Exemplificativa: Exemplo 712



[00395] O procedimento descrito para a **Via C** foi realizado empregando 4-trifluorometilbenzilamina e D-Boc-prolina seguidas pelas manipulações subsequentes:

[00396] Passo 4: (S)-3-((R)-2-((4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)pirrolidina-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (4,48 g, 9,27 mmol) foi dissolvido em DCM (50 mL). Enquanto à ta, TFA (25 mL) foi adicionado lentamente, e a mistura reacional foi agitada à ta durante 1 h. A solvente foi evaporado, e o resíduo foi dissolvido em DCM e lavado com NaOH a 2 N. As camadas orgânicas foram secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar (R)-1-((S)-piperidina-3-carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)pirrolidina-2-carboxamida em bruto (3,55 g). LCMS-ESI (POS) m/z: 384,2 (M+H)⁺.

[00397] Passo 5: (R)-1-((S)-piperidina-3-carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)pirrolidina-2-carboxamida (2,74 g, 7,15 mmol) foi dissolvida em DCM (84,0 mL) e resfriada até -30 °C. A esta solução foram adicionados DIPEA (2,49 mL, 14,30 mmol) e cloreto de sulfurila (1,74 mL, 21,45 mmol).

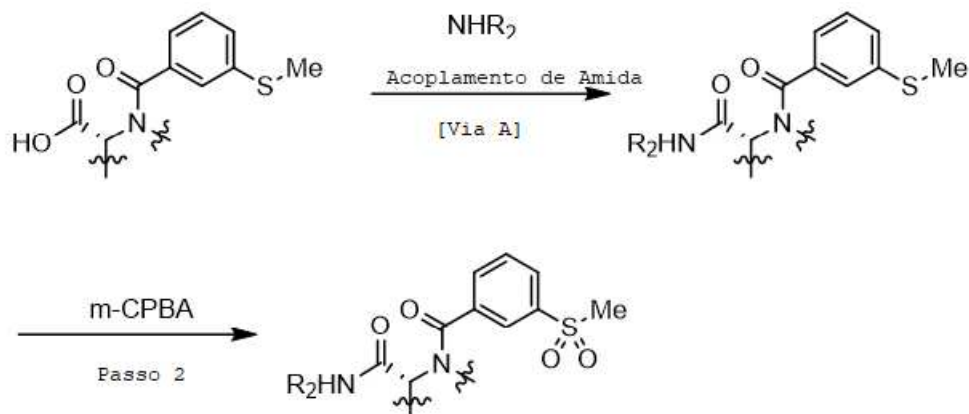
Foi permitido que a mistura reacional aquecesse até à t_a e agitasse durante 1 h. O solvente foi evaporado, e a mistura foi purificada por MPLC usando sílica gel (malha 230-400) e eluída com um gradiente de EtOAc a 5-50%/EtOH 3:1 em heptano para proporcionar cloreto de (S)-3-((R)-2-((4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)pirrolidina-1-carbonil)piperidina-1-sulfonila (**Intermediário 24**, 2,88 g). ¹H RMN (500 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,58 (d, *J* = 8,17 Hz, 2H), 7,37 (d l, *J* = 8,04 Hz, 3H), 4,61 (dd, *J* = 2,21, 8,04 Hz, 1H), 4,49-4,57 (m, 1H), 4,38-4,47 (m, 1H), 3,92 (d ld, *J* = 1,88, 12,00 Hz, 2H), 3,45-3,70 (m, 2H), 3,03 (t, *J* = 11,68 Hz, 1H), 2,82-2,89 (m, 1H), 2,76-2,81 (m, 1H), 2,44 (qdd, *J* = 3,00, 6,34, 9,33 Hz, 1H), 2,14-2,30 (m, 1H), 2,01-2,11 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 3H), 1,74-1,86 (m, 1H), 1,44-1,57 (m, 1H).

[00398] Passo 6: A uma solução de cloreto de (S)-3-((R)-2-((4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)pirrolidina-1-carbonil)piperidina-1-sulfonila (95 mg, 0,18 mmol) e hidrocloreto de 6,6-difluoro-2-azaspiro[3.3]heptano (100 mg, 0,59 mmol) em DMF (1,9 mL) à t_a foi adicionada trietilamina (0,28 mL, 1,97 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 12 h à t_a e depois purificada por HPLC de fase reversa (MeCN a 25-70%/água) para originar (R)-1-((S)-1-((3-(dimetilcarbamoil)azetidina-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)pirrolidina-2-carboxamida **Exemplo 712** (72 mg) como um pó branco. ¹H RMN (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 7,55-7,65 (m, 2H), 7,45-7,54 (m, 1H), 7,32-7,44 (m, 2H), 4,61 (dd, *J* = 1,97, 7,98 Hz, 1H), 4,47-4,55 (m, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 2H),

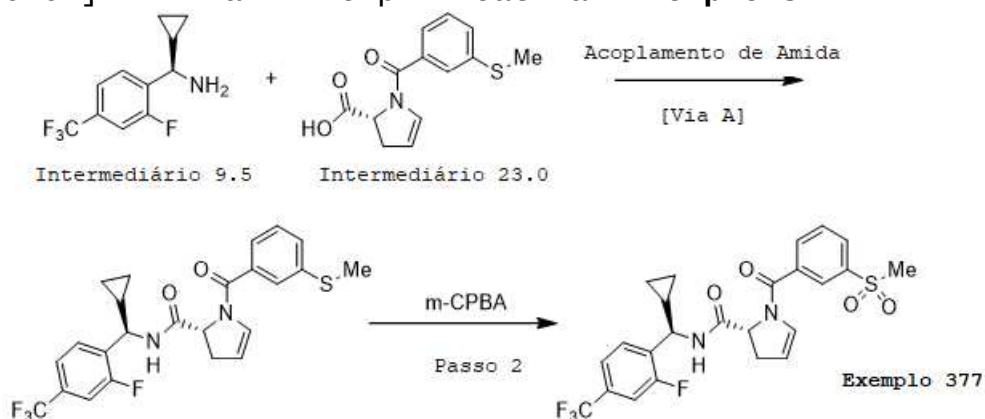
4,03 (dt, $J = 3,84, 8,24$ Hz, 2H), 3,76-3,86 (m, 2H), 3,60 (dd, $J = 5,23, 8,76$ Hz, 2H), 3,47-3,56 (m, 1H), 2,90-3,01 (m, 4H), 2,86-2,90 (m, 3H), 2,67-2,84 (m, 2H), 2,42-2,52 (m, 1H), 2,11-2,25 (m, 1H), 1,98-2,11 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 2H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,58-1,65 (m, 1H), 1,49-1,58 (m, 1H). LCMS-ESI (POS.) m/z : 574,2 (M+H)+.

[00399] Via K

[00400] Esquema Geral para a Via K:



[00401] Via K Exemplificativa: **Exemplo 377**



[00402] O procedimento descrito para a **Via A** foi realizado empregando **Intermediário 9.5** e **Intermediário 23.0** seguidos pela manipulação subsequente:

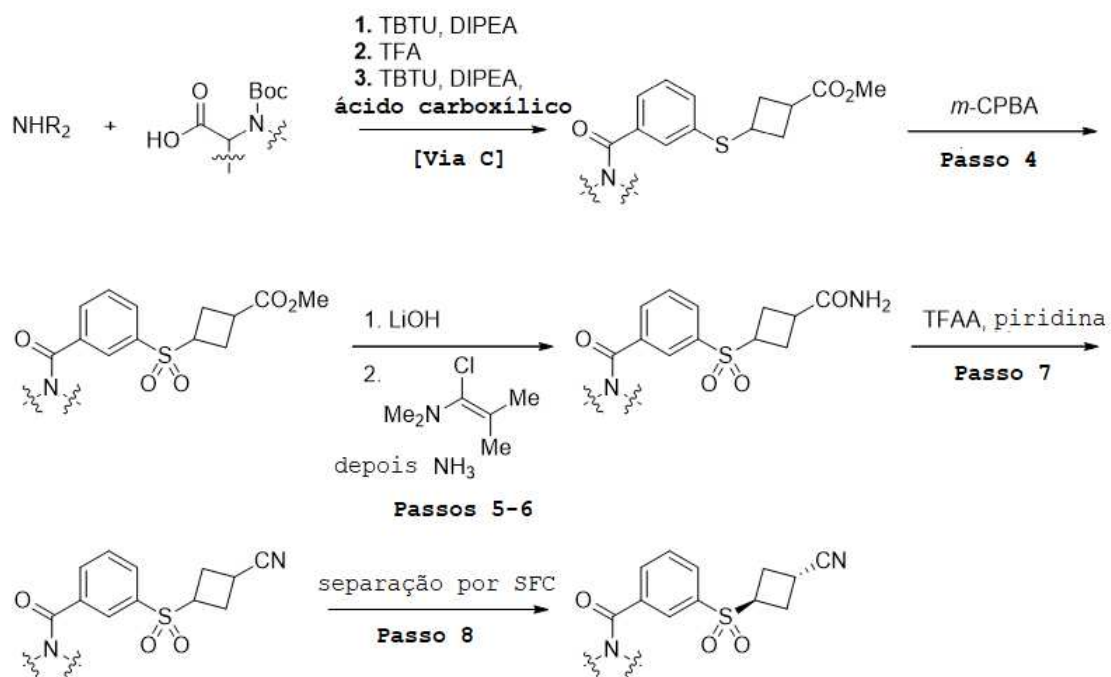
[00403] Passo 2: A um frasco de 10 mL foi adicionada (*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metiltio)benzoil)-2,3-di-hidro-1*H*-pirrol-2-

carboxamida (0,06 g, 0,125 mmol) em DCM (1,2 mL). Após resfriamento até 0 °C, MCPBA (77% em peso, 0,051 g, 0,226 mmol) foi adicionado em 3 porções. A mistura foi agitada a 0 °C durante 30 min e depois diluída com DCM e lavada com uma solução de NaOH a 1 N. A fração aquosa foi extraída com DCM, e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa de Gilson (ACN a 25-70%/água) para proporcionar (2*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonyl)benzoil)-2,3-di-hidro-1*H*-pirrol-2-carboxamida **Exemplo 377** (0,008 g) como pó branco. ¹H RMN (500 MHz, clorofórmio-*d*) δ ppm 8,16 (s, 1H), 8,11 (d l, *J* = 7,79 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,66 Hz, 1H), 7,69-7,77 (m, 2H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,04 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 10,38 Hz, 1H), 6,31-6,37 (m, 1H), 5,33-5,39 (m, 1H), 5,10 (dd, *J* = 3,70, 10,45 Hz, 1H), 4,61 (t, *J* = 7,98 Hz, 1H), 3,21 (d ld, *J* = 1,43, 17,26 Hz, 1H), 3,10-3,14 (m, 3H), 2,76-2,98 (m, 1H), 1,26-1,35 (m, 1H), 0,61-0,69 (m, 1H), 0,54-0,61 (m, 1H), 0,44-0,50 (m, 1H), 0,37-0,44 (m, 1H). LCMS-ESI (POS.) *m/z*: 511,0 (M+H)+.

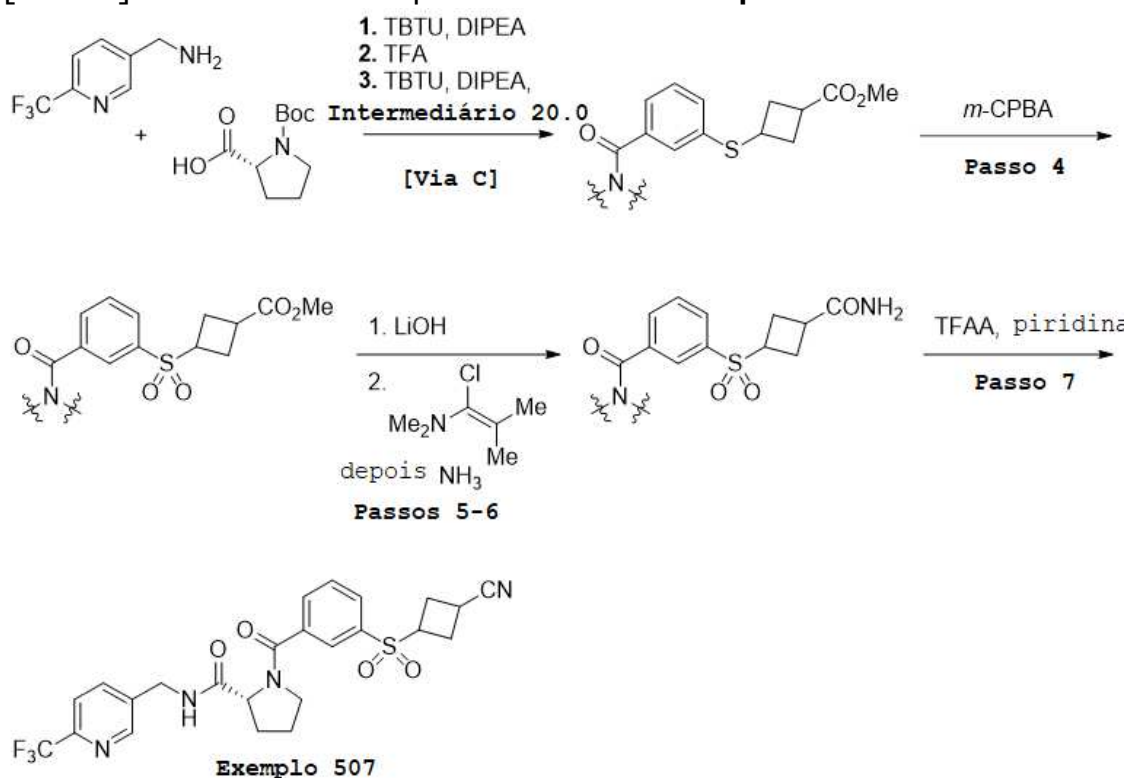
[00404] Via L

[00405] Esquema Geral para a Via L:

336/1330



[00406] Via L Exemplificativa: **Exemplo 507**



[00407] A sequência descrita para a **Via C** foi realizada com (6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanamina, D-Boc-

prolina e **Intermediário 20.0** seguidos pelas manipulações subsequentes:

[00408] Passo 4: Uma mistura de (*R*)-3-((3-(2-(((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)carbamoil)pirrolidina-1-carbonil)fenil)tio)ciclobutanocarboxilato de metila (0,15 g, 0,29 mmol) e MCPBA (77% em peso, 0,18 g, 0,81 mmol) em DCM (3 mL) foi agitada à ta durante 16 h. A mistura reacional foi diluída com DCM e lavada com solução de NaOH a 1 N. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O material em bruto foi depois purificado por MPLC usando sílica gel (malha 230-400) e eluído com um gradiente de EtOAc a 0-60%/EtOH 3:1 em heptano, para proporcionar (*R*)-3-((3-(2-(((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)carbamoil)pirrolidina-1-carbonil)fenil)sulfonil)ciclobutanocarboxilato de metila (0,14 g) como um óleo amarelo-claro. LCMS-ESI (POS) m/z: 554,0 (M+H)+.

[00409] Passo 5: Uma solução de (*R*)-3-((3-(2-(((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)carbamoil)pirrolidina-1-carbonil)fenil)sulfonil)ciclobutanocarboxilato de metila (0,16 g, 0,289 mmol) em THF (1,7 M), metanol (0,6 mL) e água (0,6 mL) foi tratada com hidróxido de lítio (34,6 mg, 1,45 mmol). A solução foi agitada à ta durante 2 h, depois diluída com água e acidificada com solução de HCl a 1 N até pH = 3. A mistura foi extraída com EtOAc/EtOH (3:1) e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O ácido em bruto resultante foi usado sem purificação. LCMS-ESI (POS) m/z: 540,1 (M+H)+.

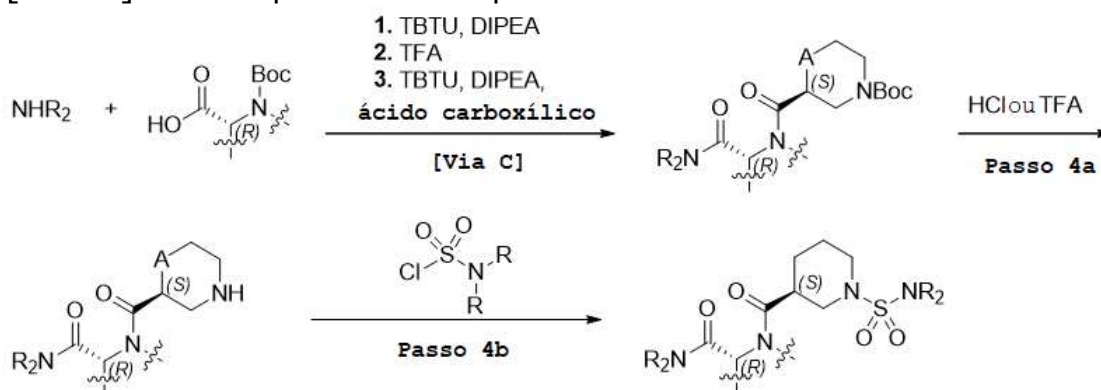
[00410] Passo 6: Este ácido em bruto de acima foi suspenso em DCM (2 mL) e tratado com 1-cloro-*N,N*,2-trimetil-1-propenilamina (0,058 mL, 0,434 mmol). Após 1 h, NH₃ (solução a 0,5 M em 1,4-dioxano, 2,89 mL, 1,45 mmol) foi adicionado em uma porção, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 12 h. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por MPLC usando sílica gel (malha 230-400) e eluído com um gradiente de EtOAc a 10-100%/EtOH 3:1 em heptano, para proporcionar (*R*)-1-(3-((3-carbamoylcyclobutyl)sulfonyl)benzoyl)-*N*-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)pyrrolidina-2-carboxamida (0,135 g) como pó esbranquiçado. LCMS-ESI (POS) *m/z*: 539,2 (M+H)+.

[00411] Passo 7: Uma solução de (*R*)-1-(3-((3-carbamoylcyclobutyl)sulfonyl)benzoyl)-*N*-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)pyrrolidina-2-carboxamida (0,135 g, 0,251 mmol) e piridina (0,12 mL, 1,50 mmol) em DCM (2,5 mL) foi resfriada até 0 °C. TFAA (0,087 mL, 0,627 mmol) foi adicionado gota a gota e foi permitido que a mistura reacional aquecesse até à temperatura ambiente e agitasse durante 2 h adicionais. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por MPLC usando sílica gel (malha 230-400) e eluído com um gradiente de EtOAc a 0-50%/EtOH 3:1 em heptano para proporcionar (*R*)-1-(3-((3-cyanocyclobutyl)sulfonyl)benzoyl)-*N*-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)pyrrolidina-2-carboxamida (**Exemplo 507**, 0,063 g) como óleo incolor. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,38-8,81 (m, 2H), 7,53-8,15 (m, 6H), 4,03-4,60 (m, 5H), 3,37-3,68 (m, 3H), 3,13-3,22 (m,

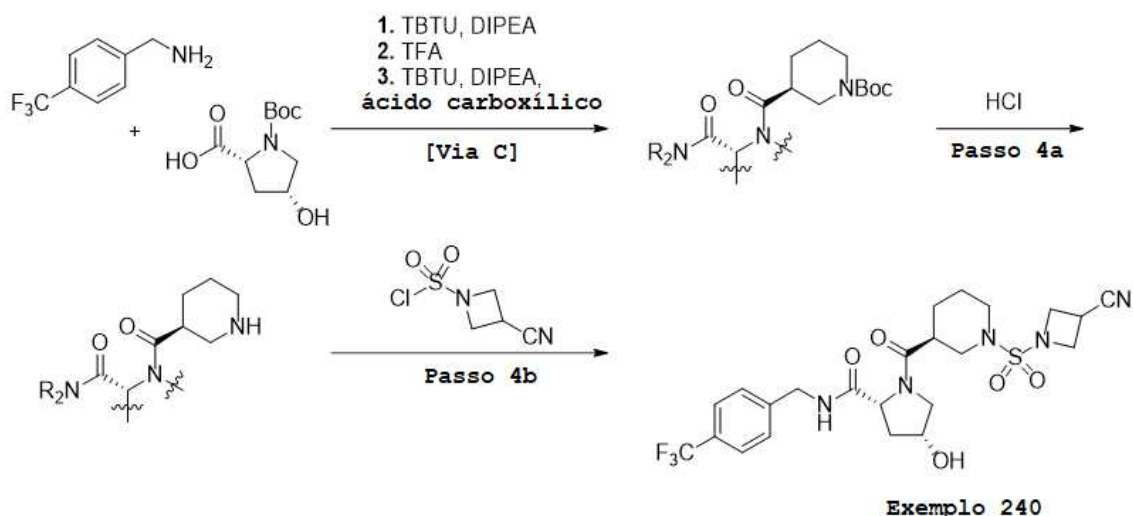
1H), 2,53-2,68 (m, 4H), 2,18-2,35 (m, 1H), 1,76-2,00 (m, 3H). LCMS-ESI (POS.) m/z: 521,0 (M+H)+.

[00412] Via M

[00413] Esquema Geral para a Via M:



[00414] Via M Exemplificativa: Exemplo 240



[00415] A sequência descrita para a **Via C** foi realizada com 4-trifluorometilbenzilamina, Boc-*cis*-4-hidróxi-D-prolina, ácido (S)-N-Boc-piperidina-3-carboxílico seguidos pelas manipulações subsequentes:

[00416] Passo 4a: Um frasco de liberação de pressão de 40 mL foi carregado com 3-((2*R*,4*R*)-4-hidróxi-2-((4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)pirrolidina-1-

carbonil)piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butila (645 mg, 1,291 mmol) e dissolvido em acetato de etila (6,5 mL). A essa solução foi adicionado HCl, 4,0 M em dioxano (3,2 mL, 12,91 mmol). O frasco foi selado e colocado e agitado à temperatura ambiente. Após 4 horas, a LCMS mostrou consumo completo do material de partida até pico polar contendo uma massa consistente com o produto desejado. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O filme branco resultante foi dissolvido com DCM e acetato de etila foi adicionado até a solução se ter tornado ligeiramente turbida. Após 20 minutos, os sólido brancos foram coletados por filtração para dar hidrocloreto de (2*R*,4*R*)-4-hidróxi-1-((S)-piperidina-3-carbonil)-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)pirrolidina-2-carboxamida (390 mg, 0,895 mmol) como um sólido branco. LCMS-ESI (POS.) *m/z*: 400,2 (M+H)+.

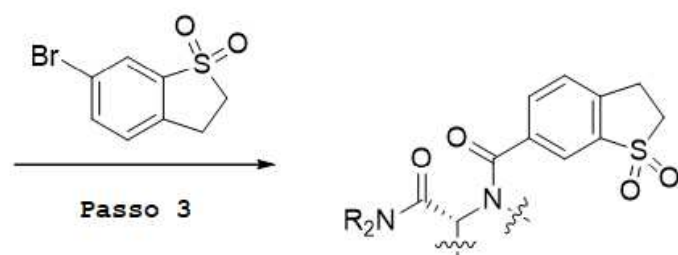
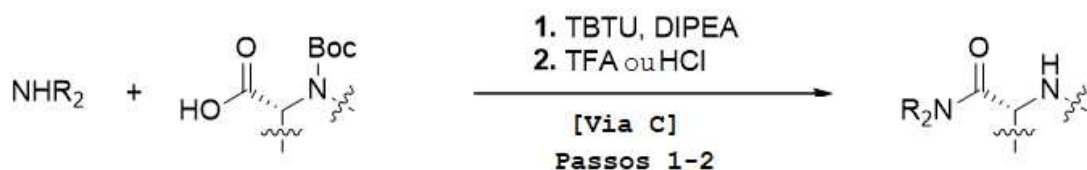
[00417] Passo 4b: Um frasco de pressão de 40 mL foi carregado com hidrocloreto de (2*R*,4*R*)-4-hidróxi-1-((S)-piperidina-3-carbonil)-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)pirrolidina-2-carboxamida (200 mg, 0,459 mmol) e dissolvido em DMF (2,0 mL). A essa solução foi adicionada trietilamina (0,638 mL, 4,59 mmol) seguida por cloreto de 3-cianoazetidina-1-sulfonila (249 mg, 1,377 mmol). O frasco foi selado e a reação foi deixada agitar durante a noite. Após 20 horas, a LCMS mostrou consumo completo do material de partida até um pico contendo uma massa consistente com o produto desejado (*m/z* = 563+H). A reação em bruto foi filtrada através de um filtro de ponta de seringa de 0,45 μ e purificada por HPLC preparativa: 50

μm Sílica Gel 19 x 100 mm XSelect CSH Prep C18 10 μm ODB 19 x 100 mm, A: água TFA a 0,1% B: acetonitrila TFA a 0,1%, Gradiente: 25% (2 min), 25-70% (12 min), Caudal: 40 mL/min, 3 injeções monitorizadas @ 215 nm. As frações contendo produto foram transferidas para um frasco de recuperação e a acetonitrila foi removida até a solução se ter tornado túrbida. Após o que a solução túrbida foi liofilizada para dar
 (2*R*,4*R*)-1-((*S*)-1-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)-4-hidróxi-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)pirrolidina-2-carboxamida (também referida como (4*R*)-1-(((3*S*)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-4-hidróxi-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)-*D*-prolinamida) **Exemplo 240** (49,7 mg, 0,091 mmol) como um sólido branco fofo. ¹H RMN (500 MHz, clorofórmio-*d*) δ ppm 7,50 - 7,66 (m, 3H), 7,38 (s l, 2H), 4,69 (d l, *J*=7,66 Hz, 1H), 4,55 - 4,64 (m, 1H), 4,52 (s l, 1H), 4,41 (d l, *J*=14,53 Hz, 1H), 3,99 - 4,17 (m, 4H), 3,60 - 3,81 (m, 4H), 3,42 (s l, 1H), 2,93 (t l, *J*=11,16 Hz, 1H), 2,76 (t l, *J*=11,42 Hz, 1H), 2,60 (s l, 1H), 2,31 - 2,44 (m, 1H), 2,19 (s l, 1H), 1,23 - 1,98 (m, 5H). LCMS-ESI (POS.) *m/z*: 544,2 (*M*+*H*)⁺.

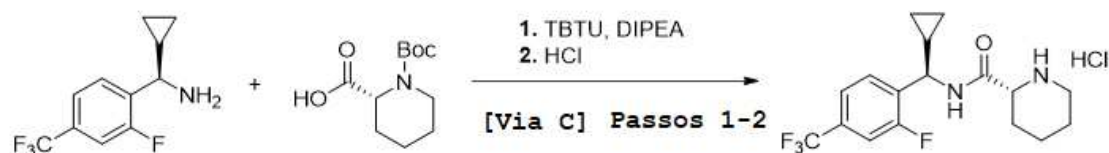
[00418] Via N

[00419] Esquema Geral para a Via N:

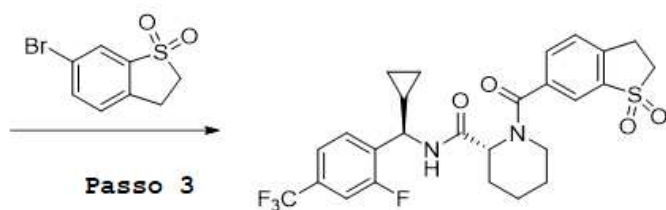
342/1330



[00420] Via N Exemplificativa: **Exemplo 653**



Intermediário 9.5



Exemplo 653

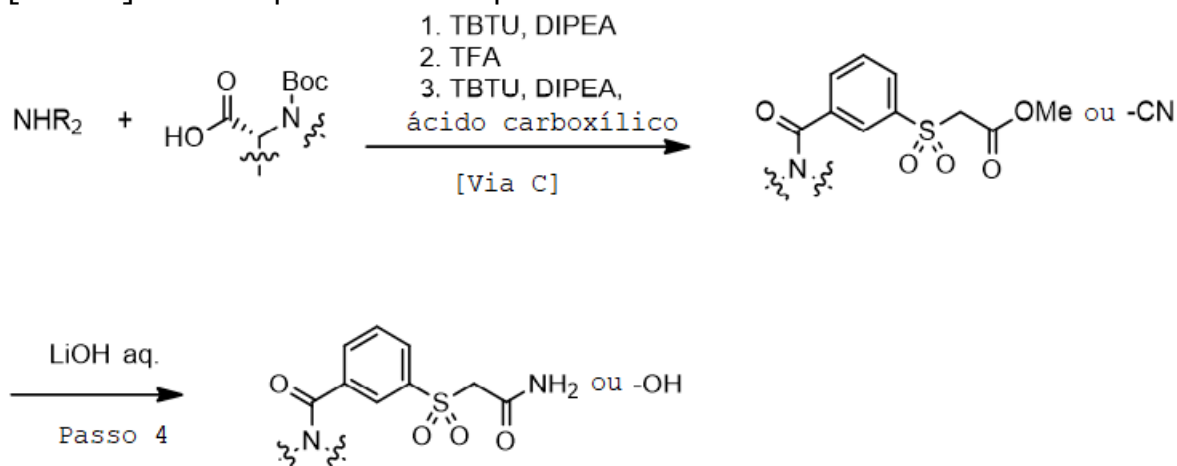
[00421] Os passos 1 e 2 da **Via C** foram conduzidos com **Intermediário 9.5** e ácido (*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico seguidos pela manipulação subsequente.

[00422] Passo 3: A câmara A de um sistema de duas câmaras COWare com barras de agitação foi carregada com fluoreto de potássio (14,1 mg, 0,243 mmol) e ácido metildifenilsilanocarboxílico (58,8 mg, 0,243 mmol). A câmara B foi depois carregada com 6-bromo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno-1,1-dioxido (50,0 mg, 0,202 mmol), hidrocloreto de (*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-

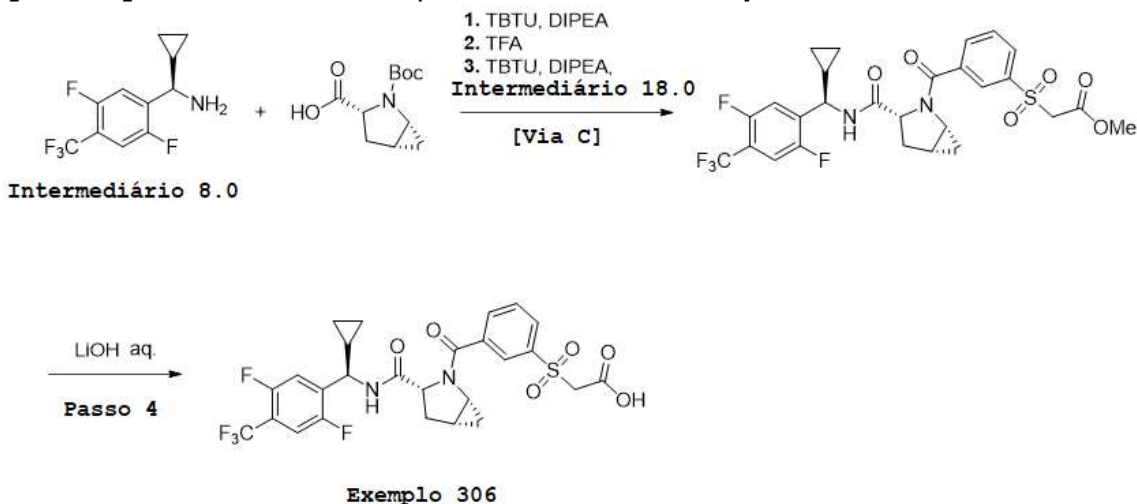
(trifluorometil)fenil)metil)piperidina-2-carboxamida (154 mg, 0,405 mmol), 1,4-dioxano (270 μ L), metanossulfonato[9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno](2'-metilamino-1,1'-bifenil-2-il)paládio (II) (9,7 mg, 10,1 μ mol) e trietilamina (114 μ L, 0,809 mmol). O vaso foi selado e purgado com gás de nitrogênio seguido por adição de dioxano (270 μ L) à câmara A. O vaso foi aquecido até 60 °C durante a noite com agitação rápida. A solução da câmara B foi diretamente purificada por cromatografia em sílica gel usando EtOAc a 0-50% em heptano para dar o produto desejado como um sólido branco ((2R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1-benzotiofen-6-il)carbonil)-2-piperidinacarboxamida **Exemplo 653**, 56,2 mg, 0,104 mmol). ^1H RMN (500 MHz, clorofórmio-*d*) δ ppm 7,83 (s l, 1H), 7,70 (d l, J = 7,01 Hz, 1H), 7,31-7,55 (m, 5H), 7,14 (d l, J = 5,71 Hz, 1H), 5,22 (s l, 1H), 4,57 (t l, J = 7,40 Hz, 1H), 3,36-3,77 (m, 6H), 2,99-3,25 (m, 1H), 2,25 (d l, J = 13,75 Hz, 1H), 1,18-2,03 (m, 17H), 0,54-0,83 (m, 2H). LCMS-ESI (POS) m/z : 561,2 ($M+\text{Na}$) $^+$.

[00423] Via 0

[00424] Esquema Geral para a Via 0:



[00425] Via 0 Exemplificativa: **Exemplo 306**



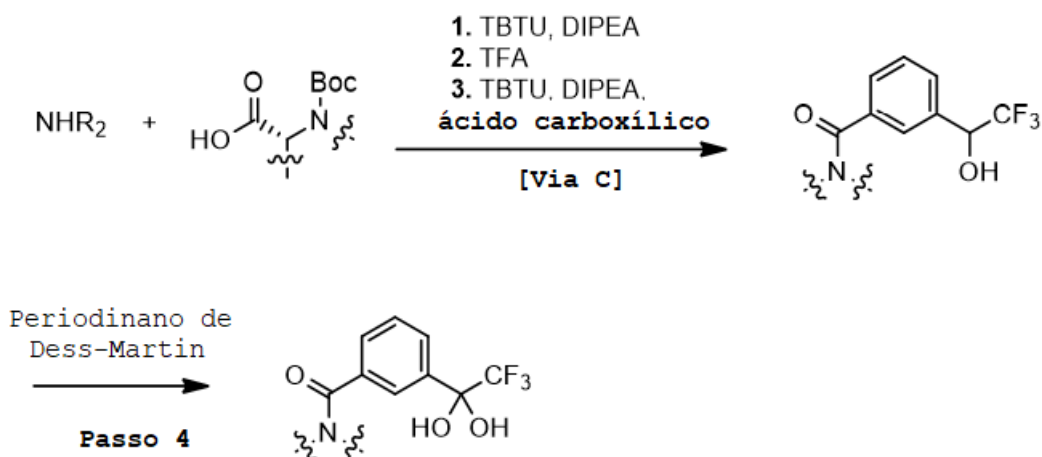
[00426] A sequência descrita para a **Via C** foi realizada usando **Intermediário 8.0**, ácido (1*R*,3*R*,5*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico e **Intermediário 18.0** seguidos pela manipulação subsequente:

[00427] Passo 4: Um frasco de 1 dracma com barra de agitação com 2-((3-((1*R*,3*R*,5*R*)-3-(((*R*)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carbonil)fenil)sulfonyl)acetato de metila (75 mg, 0,125 mmol), hidróxido de lítio (15,0 mg, 0,624 mmol) e THF (416 µL) e água (83 µL). A reação foi aquecida a 40 °C durante 72 horas e depois concentrada e purificada por HPLC de fase reversa XSelect CSH Prep C18 10 µm ODB 19 x 100 mm, A: água TFA a 0,1% B: acetonitrila TFA a 0,1%, gradiente: 25% (2 min), 25-70% (12 min), caudal: 40 mL/min, monitorizada @ 254 nm para originar ácido ((3-(((1*R*,3*R*,5*R*)-3-(((*R*)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)carbonil)fenil)sulfonyl)acético **Exemplo 306** (34,5 mg) como um sólido branco. ¹H RMN (500 MHz,

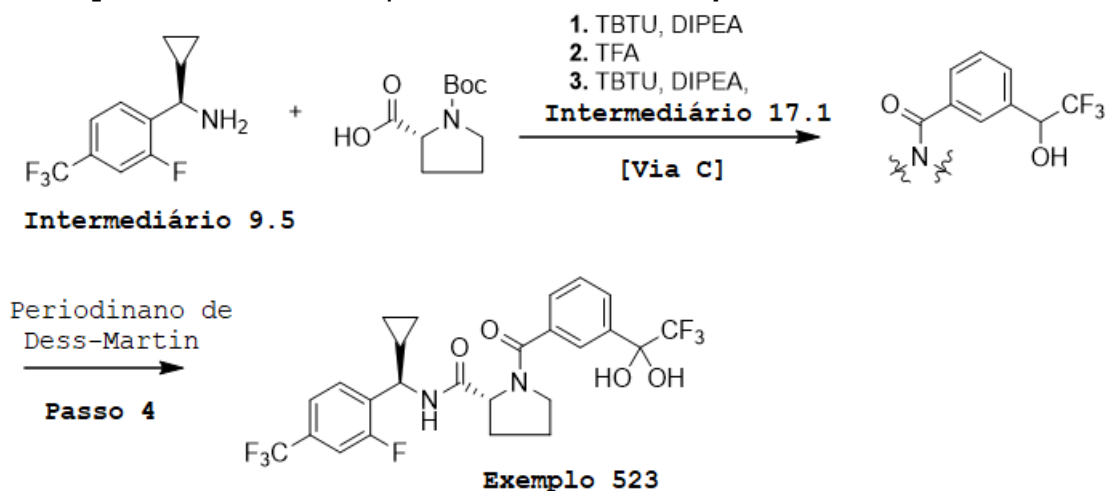
DMSO- d_6) δ ppm 13,28 (d l, $J = 1,30$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 7,27$ Hz, 1H), 8,39 (d l, $J = 7,01$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,95–8,12 (m, 2H), 7,19–7,83 (m, 4H), 4,95 (dd, $J = 11,29$, 3,50 Hz, 1H), 4,43–4,68 (m, 4H), 4,02–4,16 (m, 1H), 3,72–3,77 (m, 1H), 3,22 (td, $J = 6,16$, 2,47 Hz, 1H), 2,52–2,77 (m, 2H), 1,62–1,79 (m, 2H), 1,51 (s, 1H), 1,12–1,32 (m, 1H), 1,00–1,12 (m, 1H), 0,66–0,80 (m, 1H), 0,23–0,64 (m, 4H). LCMS-ESI (POS.) m/z : 587,0 (M+H)+.

[00428] Via P

[00429] Esquema Geral para a Via P:



[00430] Via P Exemplificativa: **Exemplo 523**



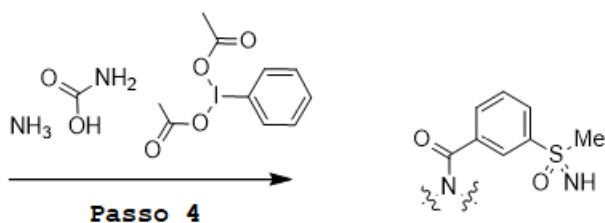
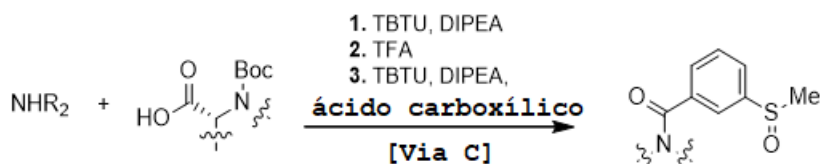
[00431] A sequência descrita para a **Via C** foi realizada usando **Intermediário 9.5**, D-Boc-prolina e **Intermediário 17.1** seguidos pela manipulação subsequente:

[00432] Passo 4: Um frasco de 2 dracmas com uma barra de agitação foi carregado com (2*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida (29,6 mg, 0,056 mmol), Periodinano de Dess-Martin (23,6 mg, 0,056 mmol) e diclorometano (222 µL). A reação foi agitada à ta durante 16 horas e depois concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (XSelect CSH Prep C18 10 µm ODB 19 x 100 mm, A: água TFA a 0,1% B: acetonitrila TFA a 0,1%, gradiente: 25% (2 min), 25-95% (12 min), caudal: 40 mL/min, monitorizada @ 254 nm) para dar (*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(2,2,2-trifluoro-1,1-di-hidroxietil)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida, também referida como *N*-((*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(2,2,2-trifluoro-1,1-di-hidroxietil)benzoil)-D-prolinamida (**Exemplo 523**) como um sólido branco (25,3 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,67–8,77 (m, 1H), 7,27–8,18 (m, 9H), 4,55–4,67 (m, 1H), 4,49–4,55 (m, 1H), 4,10–4,41 (m, 1H), 3,35–3,69 (m, 3H), 3,28–3,30 (m, 1H), 2,12–2,25 (m, 1H), 1,58–1,88 (m, 4H), 1,11–1,31 (m, 2H), 0,26–0,67 (m, 4H). LCMS-ESI (POS.) m/z: 549,2 (M+H)+.

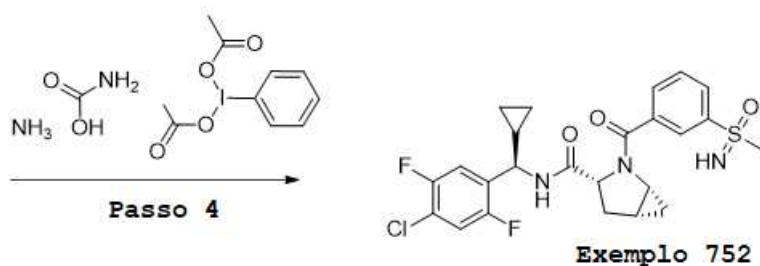
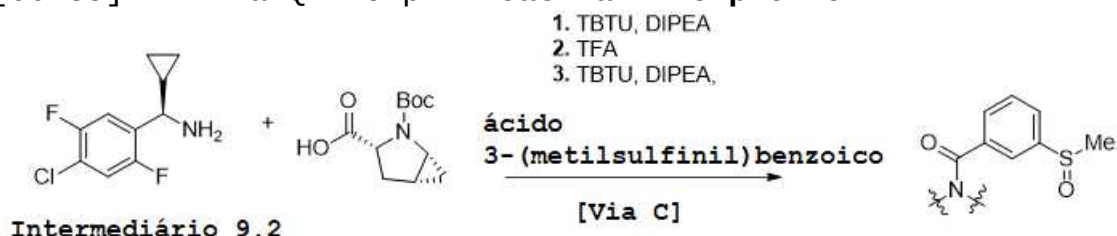
[00433] Via Q

[00434] Esquema Geral para a Via Q:

347/1330



[00435] Via Q Exemplificativa: **Exemplo 752**



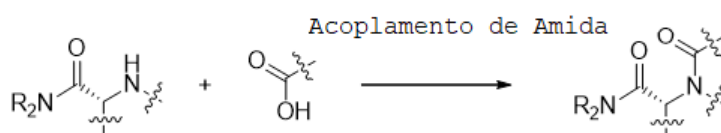
[00436] A sequência descrita para a **Via C** foi realizada usando **Intermediário 9.2**, ácido (1*R*,3*R*,5*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico e ácido 3-(metilsulfinil)benzoico seguidos pela manipulação subsequente:

[00437] Passo 4: Um frasco de 1 dracma com uma barra de agitação foi carregado com (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfinil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (107,4 mg, 0,211 mmol), carbamato de amônio (49,5 mg, 0,634 mmol), (diacetóxi-iodo)benzeno (102 mg, 0,317

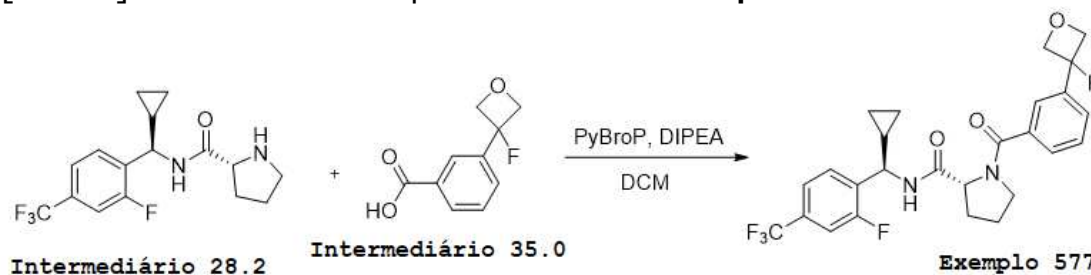
mmol) e acetonitrila (422 μ L). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 72 horas e depois concentrada. A mistura em bruto foi purificada por HPLC de fase reversa XSelect CSH Prep C18 10 μ m ODB 19 x 100 mm, A: água TFA a 0,1% B: acetonitrila TFA a 0,1%, gradiente: 25% (2 min), 25-95% (12 min), caudal: 40 mL/min, monitorizada @ 254 nm para dar (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-2-(3-(*S*-metilsulfonimidoil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida **Exemplo 752** como um sólido branco (42,4 mg). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,62 (d 1, J = 7,53 Hz, 1H), 8,21–8,43 (m, 1H), 7,29–8,20 (m, 5H), 4,61–5,02 (m, 1H), 3,96–4,57 (m, 1H), 3,04–3,88 (m, 5H), 2,52–2,79 (m, 2H), 1,53–1,86 (m, 2H), 1,02–1,35 (m, 2H), -0,29–0,97 (m, 6H). LCMS-ESI (POS.) m/z : 508,0 ($M+H$) $^+$.

[00438] Via R

[00439] Esquema Geral para a Via R:



[00440] Via R Exemplificativo: **Exemplo 577**

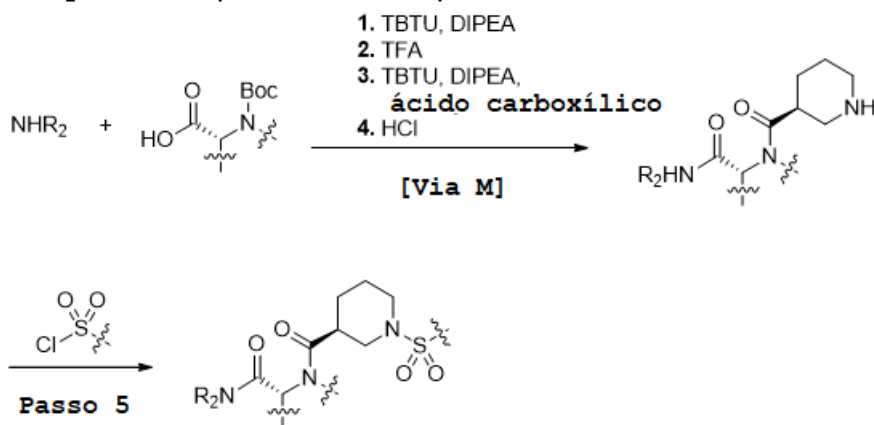


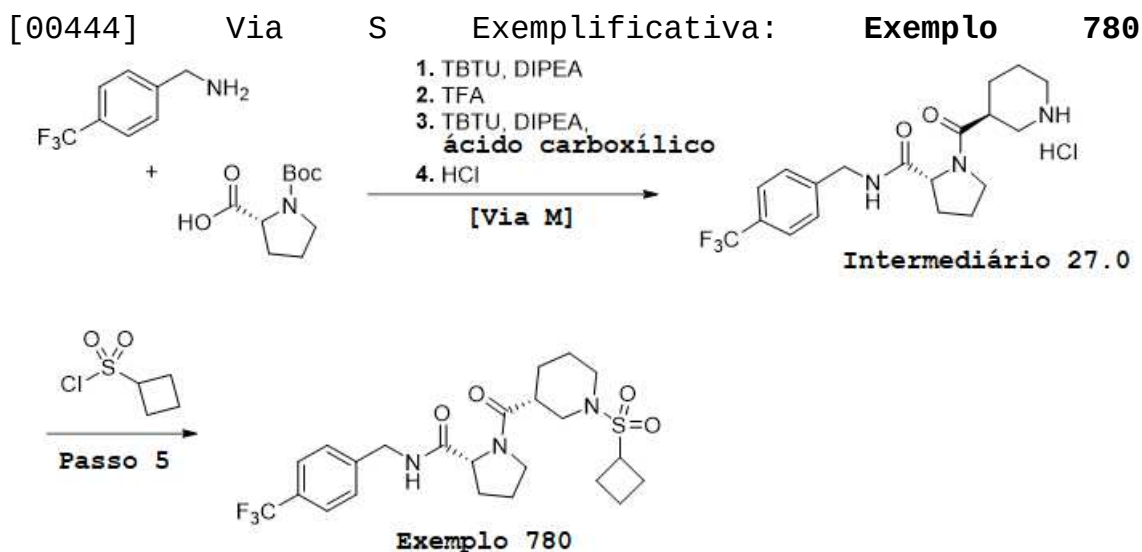
[00441] Passo 1: (*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)pirrolidina-2-carboxamida (**Intermediário 28.2**, 0,020 g, 0,061 mmol), ácido 3-(3-fluoro-oxetan-3-il)benzoico (**Intermediário 35.0**, 0,012 g,

0,061 mmol), hexafluorofosfato de bromotripirrolidino-fosfônio (PyBroP) (0,031 g, 0,067 mmol) em diclorometano seco (1 mL) foi adicionada DIPEA (0,021 mL, 0,12 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 30 min, concentrada sob pressão reduzida e purificada por HPLC de fase reversa (Phenomenex, gemini 5 μ m C18 150 x 21,2 mm, acetonitrila a 10-80% em água com ácido fórmico a 0,1% em 25 minutos) para dar N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(3-fluoro-3-oxetanil)benzoil)-D-prolinamida **Exemplo 577** como um óleo incolor límpido (0,022 g, 0,043 mmol). ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,84-7,37 (m, 7H), 5,13-5,01 (m, 2H), 5,00-4,89 (m, 2H), 4,66-4,11 (m, 2H), 3,74-3,46 (m, 2H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,00-1,78 (m, 3H), 1,35-0,96 (m, 1H), 0,74--0,04 (m, 4H). LCMS-APCI (POS.) m/z: 509,20 (M+H)+.

[00442] Via S

[00443] Esquema Geral para a Via S:





[00445] A sequência descrita para a **Via M** foi realizada usando 4-(trifluorometil)fenil)metanamina, D-Boc-prolina e ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-3-carboxílico seguidos pela manipulação subsequente:

[00446] Passo 5: A uma solução de hidrocloreto de (R)-1-((S)-piperidina-3-carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)pirrolidina-2-carboxamida (**Intermediário 27.0**) (0,386 g, 0,776 mmol) em DCM seco (1,0 mL) a 0 °C foi adicionada DIPEA (0,257 mL, 1,55 mmol). A amostra foi agitada durante 15 min à ta, depois resfriada até 0 °C. Enquanto a 0 °C, cloreto de ciclobutanossulfonila (248 g, 1,16 mmol) foi adicionado lentamente. A mistura foi agitada a 0 °C durante 20 min e depois extinta com metanol e concentrada sob pressão reduzida. A mistura foi dissolvida em DMF e purificada por HPLC de fase reversa (gradiente de 40 min com acetonitrila a 10-100% em água (modificador de ácido fórmico a 0,1%), coluna Phenomenex Gemini 5 µm C18 150 x 21,20 mm) para dar (R)-1-((S)-1-(ciclobutilsulfonil)piperidina-3-carbonil)-N-(4-

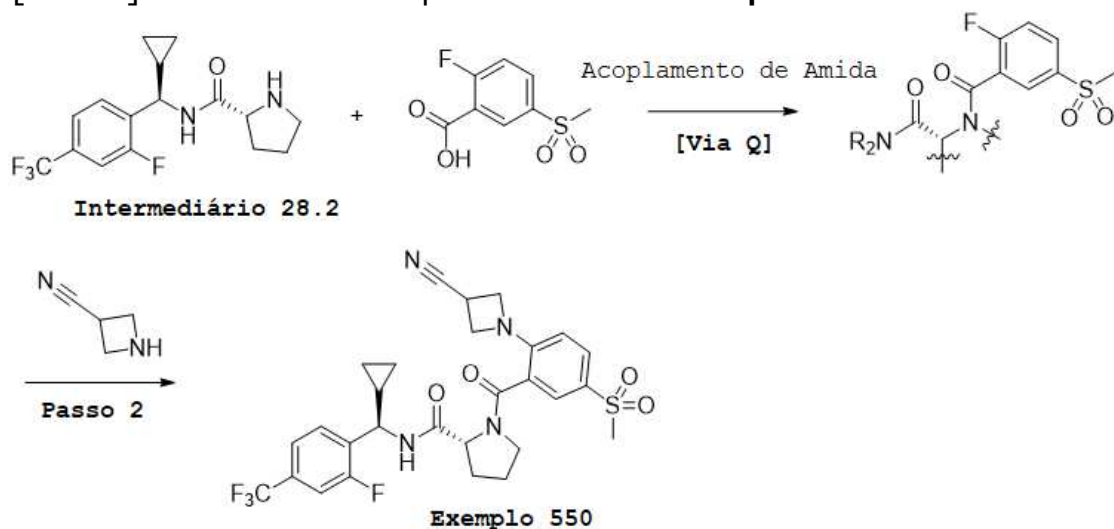
(trifluorometil)benzil)pirrolidina-2-carboxamida (**Exemplo 780**, 0,212 g, 0,379 mmol) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 4,48 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 4,44 (dd, $J = 4,4, 8,3$ Hz, 1H), 3,93-4,03 (m, 1H), 3,70-3,77 (m, 3H), 2,73-2,83 (m, 2H), 2,43-2,53 (m, 3H), 2,24-2,37 (m, 4H), 1,94-2,12 (m, 7H), 1,50-1,65 (m, 2H). LCMS-APCI (POS.) m/z : 502,2 ($M+H$) $^+$.

[00447] Via T

[00448] Esquema Geral para a Via T:



[00449] Via T Exemplificativa: **Exemplo 550**



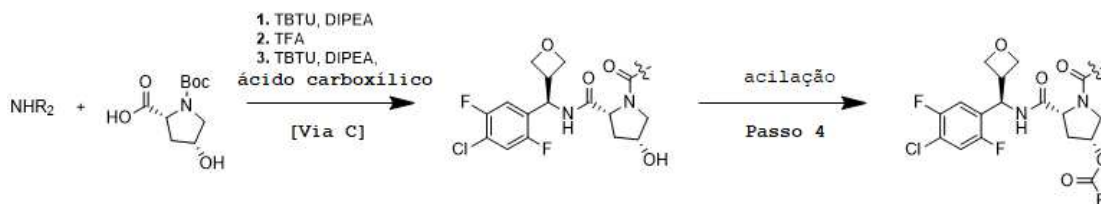
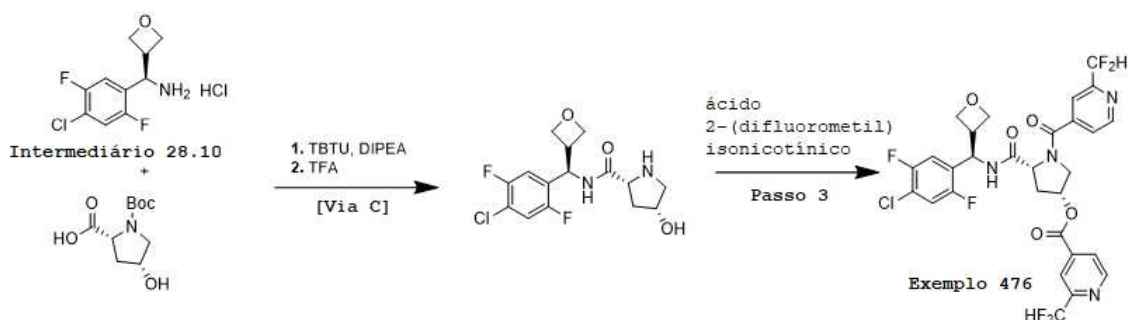
[00450] A sequência descrita para a **Via R** foi realizada usando **Intermediário 28.2** e ácido 2-fluoro-5-(metilsulfonil)benzoico seguidos pela manipulação subsequente:

[00451] Passo 2: A uma solução de (*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-fluoro-5-(metilsulfonil)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida (0,40 g, 0,075 mmol) e DIPEA (0,80 mL, 0,88 mmol) em DMSO (0,80 mL) foi adicionada azetidina-3-carbonitrila (92,86 mg, 1,13 mmol), e foi permitido que a solução agitasse a 80 °C durante 6 h. Foi lavada com NaHCO₃ aquoso saturado e a camada aquosa foi extraída extensivamente com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida, depois dissolvidas em DMF e purificadas por HPLC de fase reversa (gradiente de 40 min com acetonitrila a 10-100% em água (modificador de ácido fórmico a 0,1%), coluna Phenomenex Gemini 5 µm C18 150 x 21,20 mm) para dar (*R*)-1-(2-(3-cianoazetidin-1-il)-5-(metilsulfonil)benzoil)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-

(trifluorometil)fenil)metil)pirrolidina-2-carboxamida (**Exemplo 550**, 0,014 g, 0,024 mmol) como um sólido amorfo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,71 – 8,81 (m, 1 H), 8,46 (dd, *J* = 7,3, 16,3 Hz, 1 H), 8,09 (ddd, *J* = 2,4, 4,6, 8,6 Hz, 1 H), 7,87 – 7,97 (m, 1 H), 7,48 – 7,79 (m, 5 H), 4,46 – 4,69 (m, 3 H), 4,26 – 4,38 (m, 2 H), 4,16 (dd, *J* = 8,9, 17,1 Hz, 2 H), 3,97 – 4,11 (m, 1 H), 3,82 – 3,93 (m, 1 H), 3,51 – 3,61 (m, 1 H), 3,11 – 3,31 (m, 4 H), 2,13 – 2,28 (m, 2 H), 1,67 – 1,90 (m, 4 H), 1,22 (dd, *J* = 4,6, 8,1 Hz, 1 H), 0,96 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 0,85 – 0,93 (m, 1 H), 0,58 – 0,64 (m, 1 H), 0,47 – 0,51 (m, 1 H), 0,38 – 0,47 (m, 2 H), 0,27 – 0,36 (m, 1 H), -0,02 (d, *J* = 49,1 Hz, 2 H). LCMS-APCI (POS.) *m/z*: 593,2 (*M*+H)+.

[00452] Via U

[00453] Esquema Geral para a Via U:

[00454] Via U Exemplificativa: **Exemplo 476**

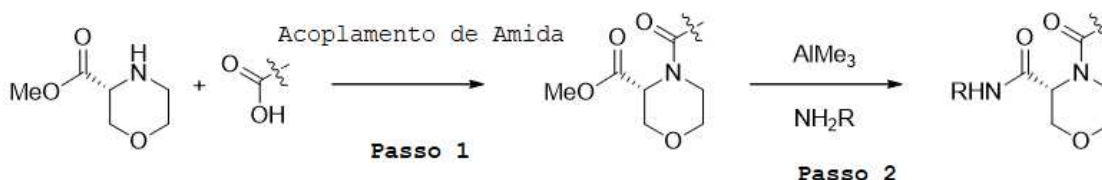
[00455] A sequência descrita para a **Via C** foi realizada usando **Intermediário 28.10** e ácido (2*R*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico seguidos pela manipulação subsequente:

[00456] Passo 3: Um frasco de 8 mL foi carregado com ácido 2-(difluorometil)isonicotínico (30 mg, 0,173 mmol), HBTU (98 mg, 0,26), (2*R*,4*R*)-*N*-((*R*)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(oxetan-3-il)metil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida (60 mg, 0,173 mmol) e DCM (1 mL). Trietilamina (0,241 mL, 1,73 mmol) foi subsequentemente adicionada gota a gota. Após agitação durante 20 min à ta, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por HPLC (gradiente de 40 min com acetonitrila a 10-100% em água (modificador de ácido fórmico a 0,1%), coluna Phenomenex Gemini 5 μ m C18 150 x 21,20 mm) para proporcionar o produto di-acetilado **Exemplo 476** (14,0 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,79 (d, J = 3,2, 5,1 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 5,0

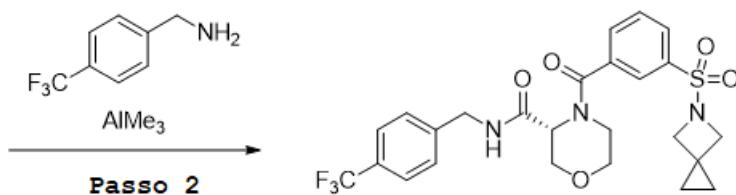
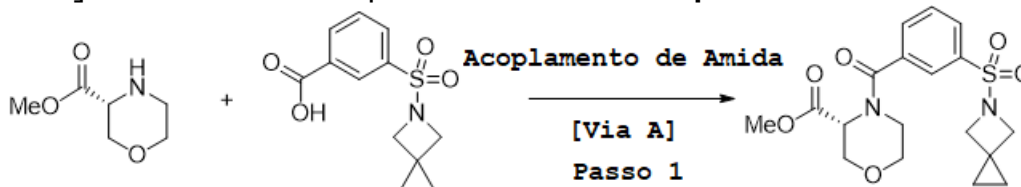
Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,75-7,79 (m, 2H), 7,71 (ddd, $J = 1,4, 5,1, 9,1$ Hz, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,27-7,35 (m, 1H), 7,15 (td, $J = 2,6, 6,3, 7,1$ Hz, 2H), 6,86-7,11 (m, 3H), 5,50-5,57 (m, 1H), 5,17 (dd, $J = 8,2, 9,7$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,26-4,41 (m, 3H), 3,87-3,96 (m, 3H), 3,82 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,00-3,12 (m, 1H), 2,81 (ddd, $J = 4,5, 9,3, 14,1$ Hz, 1H), 2,28 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H). LCMS-APCI (POS.) m/z : 657,1 (M+H)+.

[00457] Via V

[00458] Esquema Geral para a Via V:



[00459] Via V Exemplificativa: **Exemplo 537**



Exemplo 537

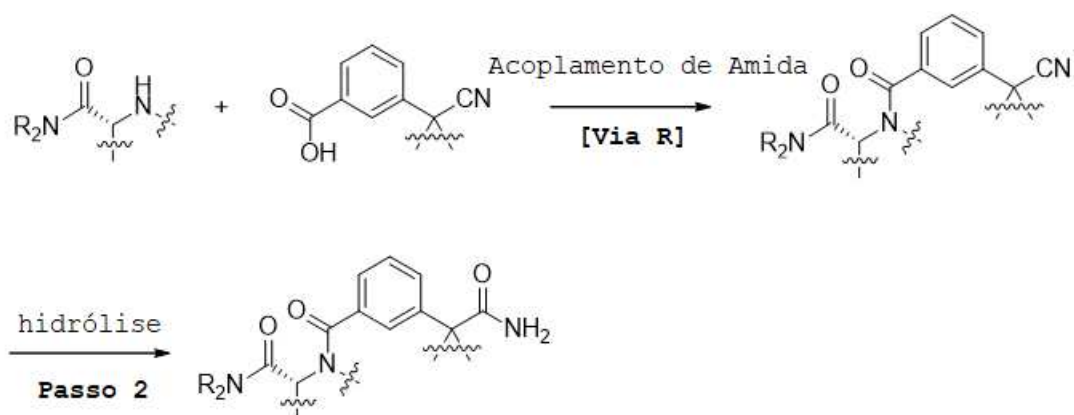
[00460] A sequência descrita para a **Via A** foi realizada usando **Intermediário 13.11** e morfolina-3-carboxilato de (*R*)-metila seguidos pela manipulação subsequente:

[00461] Passo 2: Uma solução de (4-(trifluorometil)fenil)metanamina (Chem-Impex International, Inc.) (0,888 g, 0,507 mmol) em 1,4-dioxano (0,254 mL) foi

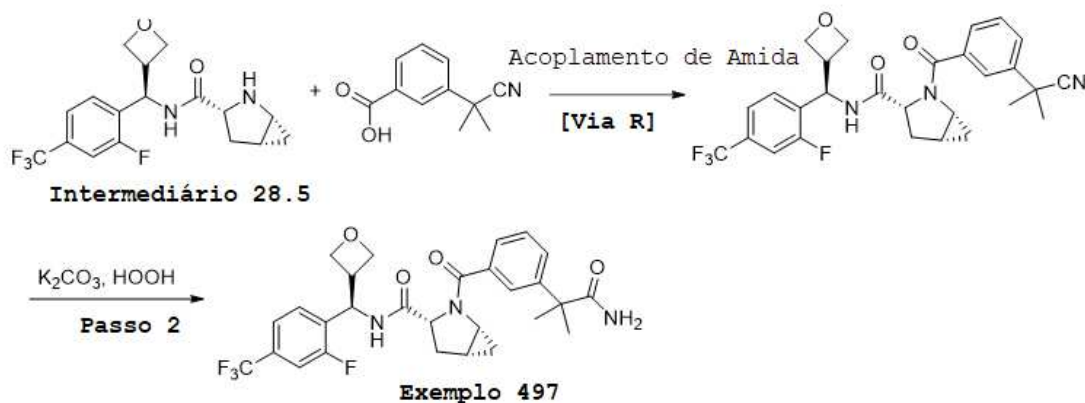
resfriada até 0 °C e trimetilalumínio (6,0 mL, 2 M em heptanos). A mistura foi agitada durante trinta minutos enquanto era permitido que aquecesse até à ta. A esta mistura foi adicionado (R)-4-(3-((5-azaespiro[2.3]hexan-5-il)sulfonil)benzoil)morfolina-3-carboxilato de metila (0,100 g, 0,254 mmol) e a mistura foi aquecida a 100 °C durante 12 h. A mistura foi resfriada até 0 °C e extinta com solução saturada de NH₄Cl. Foi extraída com EtOAc três vezes, seca sobre MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O material em bruto foi purificado por HPLC de fase reversa (gradiente de 40 min com acetonitrila a 10-100% em água (modificador de ácido fórmico a 0,1%), coluna Phenomenex Gemini 5 µm C18 150 x 21,20 mm) para dar (R)-4-(3-((5-azaespiro[2.3]hexan-5-il)sulfonil)benzoil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)morfolina-3-carboxamida (**Exemplo 537**, 0,048 g, 0,089 mmol). ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8,00 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,71-7,90 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,39-7,57 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,51 (d, *J* = 39,6 Hz, 4H), 3,88 (s, 6H), 3,64 (d, *J* = 39,5 Hz, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,35 (m, 1H), 0,48 (s, 4H). LCMS-APCI (POS.) *m/z*: 538,1 (M+H)+.

[00462] Via W

[00463] Esquema Geral para a Via W:



[00464] Via W Exemplificativa: **Exemplo 497**



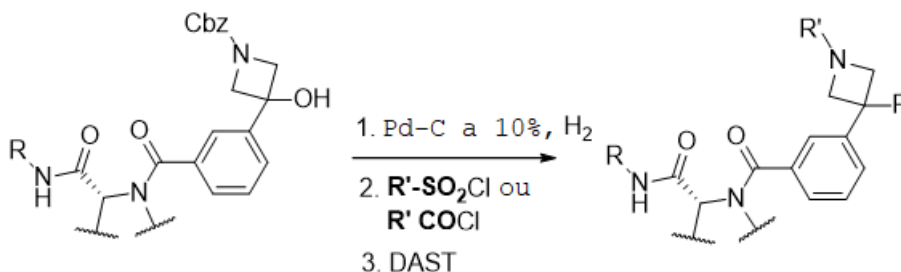
[00465] A sequência descrita para a **Via R** foi realizada usando **Intermediário 28.5** e ácido 3-(2-cianopropan-2-il)benzoico seguidos pela manipulação subsequente:

[00466] **Passo 2:** A uma solução de (1*R*,3*R*,5*R*)-2-(3-(2-cianopropan-2-il)benzoil)-*N*-((*R*)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (0,035 g, 0,033 mmol) e carbonato de potássio (0,028 g, 0,198 mmol) em DMSO (1,0 mL) foi adicionado peróxido de hidrogênio (0,10 mL, 30% em água). Foi permitido que a mistura resultante agitasse à temperatura ambiente durante 1 h. A mistura foi depois purificada por HPLC de fase reversa (gradiente de 40 min com acetonitrila a 10-100% em água (modificador de ácido fórmico a 0,1%), coluna

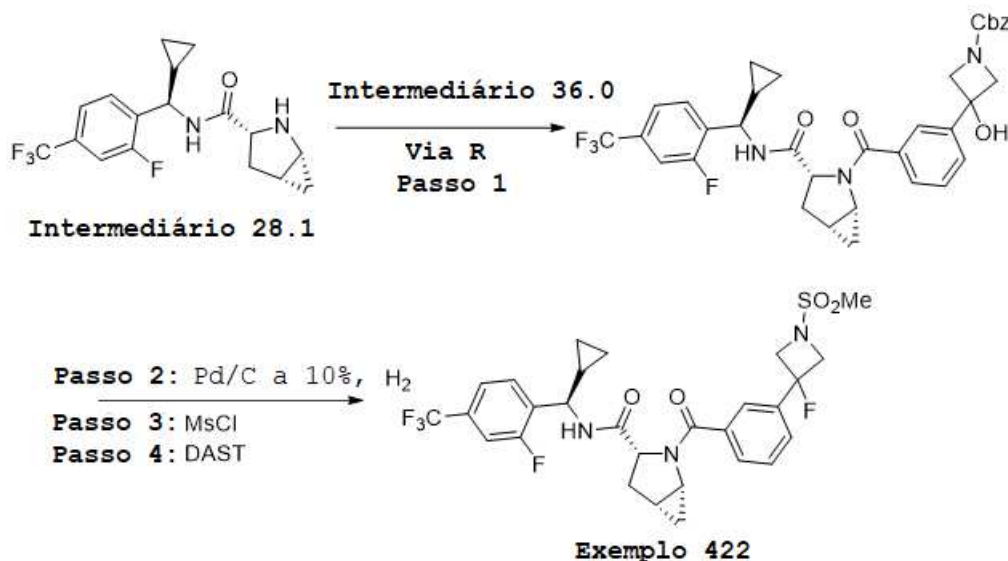
Phenomenex Gemini 5 μm C18 150 x 21,20 mm) para dar (1*R*,3*R*,5*R*)-2-(3-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)benzoil)-*N*-((*R*)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (**Exemplo 497**, 0,022 g, 0,040 mmol) como um sólido branco. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7,88 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,65 (dt, $J = 1,4, 7,5$ Hz, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 2H), 5,65 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,99 (dd, $J = 4,2, 11,4$ Hz, 1H), 4,83-4,86 (m, 1H), 4,60-4,70 (m, 2H), 4,40 (t, $J = 0,9, 12,5$ Hz, 1H), 3,51-3,61 (m, 1H), 2,57-2,68 (m, 1H), 1,91 (dd, $J = 4,2, 13,5$ Hz, 1H), 1,72-1,80 (m, 1H), 1,60 (d, $J = 4,1$ Hz, 7H), 1,22 (td, $J = 2,6, 5,3$ Hz, 1H), 0,84-0,91 (m, 1H). LCMS-APCI (POS.) m/z : 548,2 ($M+H$) $^+$.

[00467] Via X:

[00468] Esquema Geral para a Via X:



[00469] Exemplo para a Via X: **Exemplo 422**



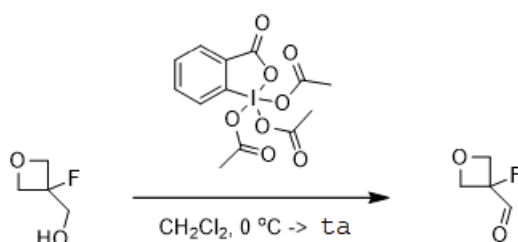
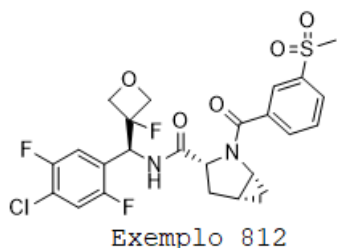
[00470] **Passo 1:** (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (0,100 g, 0,29 mmol, **Intermediário 28.1**), ácido 3-(1-((benziloxi)carbonil)-3-hidroxi-azetidín-3-il) benzoico (0,096 g, 0,29 mmol, **Intermediário 36.0**) e hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfônio (0,150 g, 0,32 mmol) em DCM seco (1 mL) foi adicionado DIPEA (0,102 mL, 0,58 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 1 h e depois concentrada sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em sílica gel (acetato de etila a 0-100% em hexanos) para entregar o álcool como um óleo incolor límpido (0,140 g, 0,22 mmol). ¹H RMN (400 MHz, diclorometano-*d*₂) δ 7,91-7,31 (m, 13H), 5,15 (s, 2H), 5,14-5,09 (m, 1H), 4,66-4,60 (m, 1H), 4,37-4,25 (m, 4H), 3,35-3,27 (m, 1H), 2,57-2,46 (m, 1H), 2,37-2,25 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,24-1,17 (m, 1H), 1,02-0,95 (m, 1H), 0,85-0,77 (m, 1H), 0,61-0,47 (m, 2H), 0,45-0,32 (m, 2H). LCMS-APCI (POS.) *m/z*: 652,15 (M+H)⁺.

[00471] **Passo 2:** 3-(3-((1*R*,3*R*,5*R*)-3-(((*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-2-carbonil)fenil)-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de benzila (0,140 g, 0,22 mmol) e paládio em carbono a 10% (0,100 g, 0,44 mmol) foram combinados sob uma atmosfera de nitrogênio seguido por adição de metanol seco (5 mL). O vaso foi depois purgado com hidrogênio e agitado durante a noite. A mistura reacional foi colocada sob uma atmosfera de nitrogênio, Celite foi adicionada e depois a mistura foi filtrada através de Celite e concentrada sob pressão reduzida para dar o produto desejado como um óleo incolor límpido (0,109 g, 0,21 mmol). ¹H RMN (400 MHz, diclorometano-*d*₂) δ 7,87-7,14 (m, 8H), 5,03-4,87 (m, 1H), 4,55-4,41 (m, 1H), 4,01-3,72 (m, 1H), 3,57-3,45 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,09-2,67 (m, 2H), 2,42-2,10 (m, 2H), 1,57 (s, 1H), 1,14-1,01 (m, 1H), 0,93-0,81 (m, 1H), 0,74-0,64 (m, 1H), 0,48-0,32 (m, 2H), 0,31-0,13 (m, 2H). LCMS-APCI (POS.) m/z: 518,20 (M+H)+.

[00472] **Passo 3:** (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(3-hidroxiacetidin-3-il)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (0,054 g, 0,10 mmol) em DCM seco (1 mL) foi adicionada DIPEA (0,055 mL, 0,32 mmol) seguida por cloreto de metanossulfonila (0,024 mL, 0,32 mmol). A mistura reacional foi agitada durante uma hora, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em sílica gel com um gradiente até metanol a 0-10% em DCM para dar o produto desejado como um óleo incolor límpido (0,014 g, 0,023 mmol). LCMS-APCI (POS.) m/z: 596,10 (M+H)+.

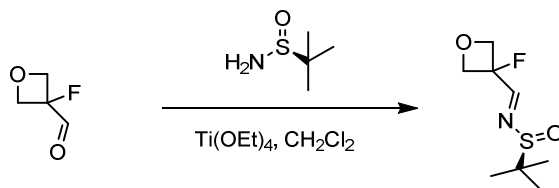
[00473] **Passo 4:** (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*R*)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(3-hidróxi-1-(metilsulfonil)azetidín-3-il)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (0,014 g, 0,024 mmol) em DCM seco (1 mL) a -78 °C foi adicionado trifluoreto de (dietilamino)enxofre (0,006 mL, 0,048 mmol) gota a gota. A mistura reacional foi agitada a -78 °C durante 30 min, concentrada sob pressão reduzida e purificada por HPLC de fase reversa (gradiente de 40 min com acetonitrila a 10-100% em água (modificador de ácido fórmico a 0,1%), coluna Phenomenex Gemini 5 µm C18 150 x 21,20 mm) para dar o produto desejado como um óleo incolor límpido (**Exemplo 422**, 0,001 g, 0,002 mmol). ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,86-8,80 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,70-7,58 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 4,52-4,30 (m, 6H), 3,12-3,06 (m, 3H), 2,73-2,64 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,35-1,24 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 1H), 0,89-0,82 (m, 1H), 0,73-0,64 (m, 1H), 0,60-0,41 (m, 3H). LCMS-APCI (POS.) m/z: 598,20 (M+H)⁺.

[00474] Exemplo para a Via Y: Síntese de (1*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*S*)-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)(3-fluoro-oxetan-3-il)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Exemplo 812):



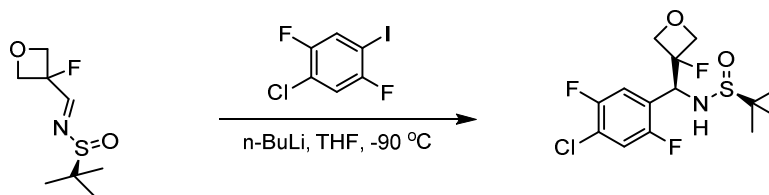
[00475] **Síntese de 3-Fluoro-oxetano-3-carbaldeído:** (3-Fluoro-oxetan-3-il)metanol (1,0 g, 9,43 mmol) foi dissolvido em diclorometano (15 mL) e resfriado até 0 °C com um banho de gelo. À solução foi adicionado periodinano de Dess-Martin (5,20 g, 12,25 mmol), porção a porção. A mistura resultante foi agitada durante a noite, durante o que foi permitido que aquecesse até à temperatura ambiente. Observado por TLC, usando acetato de etila a 70%/hexanos e visualizado com coloração de PMA, foi o desaparecimento de material de partida, um novo ponto não polar com R_f ~ 0,75 e subprodutos de DMP. A mistura foi filtrada através de celite e o filtrado foi concentrado até ~3/4 do volume original (~5 mL de diclorometano) ter sido removido sob pressão reduzida usando evaporador rotativo com temperatura do banho de água 5 - 10 °C. A mistura resultante foi transportada para a frente sem caracterização adicional ou tentativas de isolamento. Para o propósito de equivalentes de reagentes usados no próximo passo foi usado um rendimento quantitativo para este passo.

362/1330



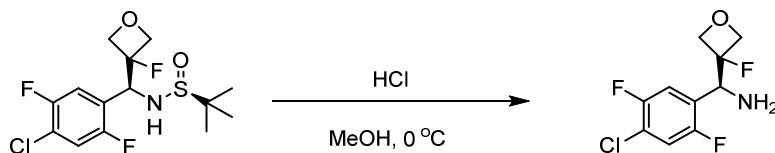
[00476] **Síntese de (S,E)-N-((3-Fluoro-oxetan-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida:** A mistura

reacional do Passo 1 foi resfriada até 0 °C com um banho de gelo. À solução resfriada de 3-Fluoro-oxetano-3-carbaldeído (9,91 g, 95,2 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionada porção a porção (S)-(-)-2-metil-2-propanossulfinamida (11,54 g, 95,2 mmol), seguida por tetraetóxido de titânio (19,74 mL, 95,2 mmol). O banho de gelo foi removido, e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. Foi cuidadosamente extinta com 250 mL de bicarbonato de sódio aquoso saturado e diluída com diclorometano adicional (300 mL). A suspensão bifásica resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e depois filtrada através de celite. O sólido filtrado foi lavado com diclorometano (75 mL). A fase orgânica (filtrado) foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, seca sobre sulfato de sódio e concentrada até um óleo incolor, viscoso. Este óleo foi purificado com sílica gel usando um gradiente até acetato de etila a 20%/hexanos, proporcionando (S,E)-N-((3-fluoro-oxetan-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,70 g, 27,5 mmol) como um óleo incolor. Foi tido cuidado para não deixar o produto desejado sob elevado vácuo devido à potencial evaporação do produto desejado. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,95 - 4,77 (m, 4H), 1,17 (s, 9H).



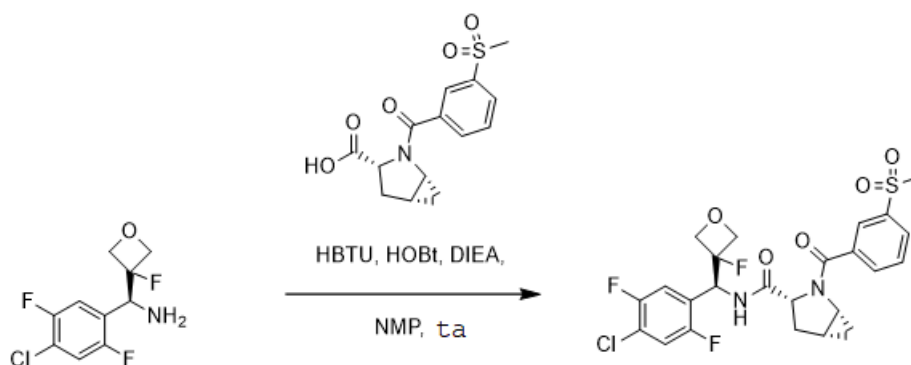
[00477] **Síntese de (S)-N-((S)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-fluoro-oxetan-3-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida:** A um frasco de fundo redondo de 100 mL seco no forno sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado 1-cloro-2,5-difluoro-4-iodobenzeno (2,41 g, 8,77 mmol) em THF anidro (35 mL). A solução resultante foi resfriada até -100 °C com um banho de éter/nitrogênio líquido e, depois, *n*-butillítio (1,6 M em hexanos, 5,48 mL, 8,77 mmol) foi adicionado gota a gota, mantendo a temperatura interna entre -90 e -100 °C. A mistura amarela resultante foi agitada entre -90 e -100 °C durante 30 minutos e, depois, (S,E)-N-((3-fluoro-oxetan-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,0 g, 9,65 mmol) em THF (5 mL) foi adicionada gota a gota através de seringa, mantendo a temperatura interna entre -90 e -100 °C. A mistura resultante foi agitada entre -90 e -100 °C durante 30 minutos e depois extinta à mesma temperatura por adição gota a gota de cloreto de amônio saturado (25 mL). A mistura foi diluída com água (50 mL) e acetato de etila (50 mL). As camadas foram agitadas e separadas e a fase orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, seca sobre sulfato de sódio e concentrada até um óleo quase incolor viscoso que foi purificado com sílica gel usando um gradiente até acetato de etila a 50%/hexanos proporcionando (S)-N-((S)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-fluoro-oxetan-3-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,64 g, 4,6 mmol) do diastereoisômero único

desejado, como uma espuma branca. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,58 – 7,37 (m, 2H), 5,28 (d, J = 26,1 Hz, 1H), 4,99 – 4,89 (m, 1H), 4,85 – 4,76 (m, 1H), 4,69 – 4,50 (m, 2H), 1,21 (s, 9H). LCMS-ESI (POS.) m/z : 356,10 ($M+H$) $^+$.



[00478] **Síntese de (S)-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)(3-fluoro-oxetan-3-il)metanamina:** (S)-N-((S)-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)(3-fluoro-oxetan-3-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,63 g, 4,57 mmol) foi dissolvida em metanol (15 mL) e resfriada até 0 °C com um banho de gelo. Cloreto de hidrogênio (4 M em 1,4-dioxano, 1,5 mL, 5,94 mmol) foi adicionado gota a gota usando uma seringa e a mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 5 minutos. Após o que o banho de gelo foi removido. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 45 minutos e o progresso da reação foi monitorizado com LC/MS. A reação foi extinta com trimetilamina (6,33 mL, 45,7 mmol) e a mistura resultante foi concentrada *in vacuo*, proporcionando um sólido branco. Este sólido foi dividido entre bicarbonato de sódio aquoso saturado (100 mL) e diclorometano (100 mL). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano adicional (50 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secos sobre sulfato de sódio e concentrados sob pressão reduzida, proporcionando o produto desejado, (S)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-fluoro-oxetan-3-il)metanamina (1,08 g, 3,65 mmol) como um óleo viscoso, quase incolor que solidificou até um sólido branco enquanto secava sob elevado

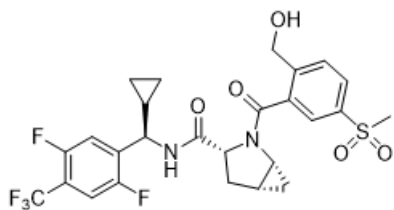
vácuo durante a noite. A pureza foi estimada como sendo 85%, e o produto foi usado no seguinte passo sem purificação adicional. ^1H RMN (Metanol- d_4) δ : 7,51 (ddd, $J = 9,8, 6,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 9,3, 6,2$ Hz, 1H), 4,87 – 4,75 (m, 1H), 4,76 – 4,66 (m, 2H), 4,65 – 4,53 (m, 2H).



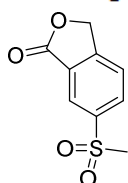
[00479] **Síntese de (1R,3R,5R)-N-((S)-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)(3-fluoro-oxetan-3-il)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Exemplo 812):** A uma solução à temperatura ambiente de ácido (1R,3R,5R)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (92 mg, 0,30 mmol), (S)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-fluoro-oxetan-3-il)metanamina (78 mg, 0,25 mmol), hidroxibenzotriazol (50 mg, 0,37 mmol) e hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (141 mg, 0,37 mmol) em N-metil-2-pirrolidona (3,0 mL) foi adicionada N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,74 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. Foi diluída com acetato de etila (40 mL) e lavada uma vez com bicarbonato de sódio aquoso saturado (40 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada até um óleo que foi purificado com HPLC de fase reversa

usando acetonitrila a 10 - 100%/água ao longo de 40 minutos, com ácido fórmico presente (coluna phenomenex gemini C18 5 microns), proporcionando (1R,3R,5R)-N-((S)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-fluoro-oxetan-3-il)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (105 mg, 0,19 mmol) como um sólido amorfo branco. ¹H RMN (Metanol-d₄) δ: 8,39 (s, 1H), 8,16 - 8,10 (m, 2H), 7,79 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 9,3, 6,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,7, 6,3 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 28,0 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 11,4, 4,3 Hz, 1H), 4,82 - 4,74 (m, 2H), 4,65 - 4,55 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,77 - 2,63 (m, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,34 - 1,27 (m, 1H), 0,97 - 0,88 (m, 1H) LCMS-ESI (POS.) m/z: 543,10 (M+H)⁺.

[00480] Exemplo para a Via Z: Preparação de (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2-(hidroxiamino)-5-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Exemplo 814)

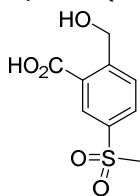


Exemplo 814



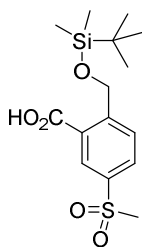
[00481] **Síntese de 6-(metilsulfonil)isobenzofuran-1(3H)-ona.** Cloreto de 3-oxo-1,3-di-hidroisobenzofuran-5-sulfonila

(3,5 g, 15,05 mmol), bicarbonato de sódio (2,53 g, 30,1 mmol) e sulfito de sódio (3,79 g, 30,1 mmol) foram adicionados a um frasco com uma barra de agitação. O frasco foi colocado em um banho quente a 50 C e água (35 mL) foi adicionada. A mistura reacional foi concentrada após duas horas a 50 C. Foi permitido que a mistura reacional concentrada secasse no elevado vac durante a noite. O material foi depois redissolvido em DMF (35 mL); os lados do frasco foram raspados com uma espátula para assegurar que todos os sólidos foram suspensos em solução. Iodeto de metila (4,7 mL, 75 mmol) foi depois adicionado à mistura reacional. Foi permitido que a reação agitasse à temperatura ambiente durante três horas, momento em que foi absorvida em acetato de etila (30 mL) e lavada com bicarbonato de sódio (30 mL). A mistura foi separada e a camada aquosa lavada uma vez mais com acetato de etila (30 mL). Os orgânicos foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados, e o filtrado concentrado. O material resultante foi triturado com DCM para originar o produto puro como um sólido branco (2,25 g). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,39 – 8,26 (m, 2H), 7,98 (dd, $J = 8,0, 0,9$ Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,34 (s, 3H).



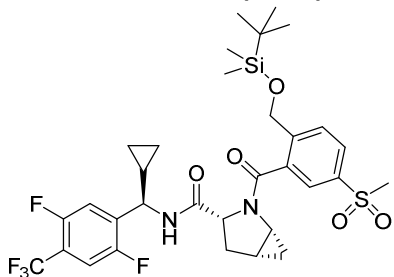
[00482] **Síntese de ácido 2-(hidroximetil)-5-(metilsulfonil)benzoico.** 6-(Metilsulfonil)isobenzofuran-1(3H)-ona (2,25 g, 10,6 mmol) foi dissolvida em metanol (9 mL) e hidróxido de sódio aquoso (0,952 mg de KOH em 27 mL de H_2O) foi adicionado. A solução foi submetida ao refluxo a

100 C. Após três horas de refluxo, a mistura reacional foi resfriada até à temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O óleo foi depois redissolvido em acetato de etila e água foi adicionada. A solução foi ajustada até pH 2 com HCl a 3 N. Em este momento, as camadas foram separadas e a camada aquosa lavada com acetato de etila um total de três vezes. Os orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados para dar (2,441 g) de pó branco fino puro que era o produto desejado. LCMS-ESI (NEG.) m/z: 229,10 (M-H).

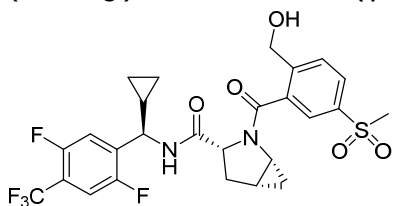


[00483] **Síntese de ácido 2-(((terc-butildimetilsilil)óxi)metil)-5-(metilsulfonil)benzoico.** A uma solução de TBSCl (1,505 mL, 8,69 mmol) em tolueno (5 mL) e diclorometano (5 mL) em um frasco de 40 mL foi adicionado imidazol (296 mg, 4,34 mmol) seguido por ácido 2-(hidroximetil)-5-(metilsulfonil)benzoico (500 mg, 2,172 mmol). O frasco foi selado e agitado a 37 C durante a noite. De manhã, a solução era agora uma suspensão de sólido branco em líquido límpido. A LCMS mostra que a reação havia ido cerca de 2/3 até à completação. O material foi processado com diclorometano e HCl a 1 N. Os orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados, e o filtrado concentrado. O material foi carregado em uma coluna de sílica de 40 g e purificado com um gradiente até EA a 85% em hexanos para proporcionar o produto (0,47 g) como um cenário sólido

branco. $R_f = 0,15$ (SiO_2 , EtOAc a 75%/hexanos). LCMS-ESI (NEG.) m/z : 343,10 ($M-H$).



[00484] **Síntese de (1R,3R,5R)-2-(2-(((tert-butildimetilsilil)óxi)metil)-5-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida.** Ácido 2-(((tert-butildimetilsilil)óxi)metil)-5-(metilsulfonil)benzoico (35 mg, 0,102 mmol) foi dissolvido em DMF (0,2 mL) e DIEA (0,035 mL, 0,203 mmol) e HBTU (43 mg, 0,112 mmol) foi adicionado. Após um minuto de agitação, (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (40,3 mg, 0,112 mmol) foi adicionada à mistura reacional. Após cinco minutos de agitação à temperatura ambiente, o produto desejado foi observado por LCMS. A mistura reacional foi filtrada através de um tampão de sílica de 0,45 u e purificada por HPLC de fase reversa usando acetonitrila a 10 - 100%/água ao longo de 40 minutos (coluna phenomenex gemini c-18 5 microns), proporcionando o produto (70 mg). LCMS-ESI (pos.) m/z : 687,3 ($M+H$)⁺.

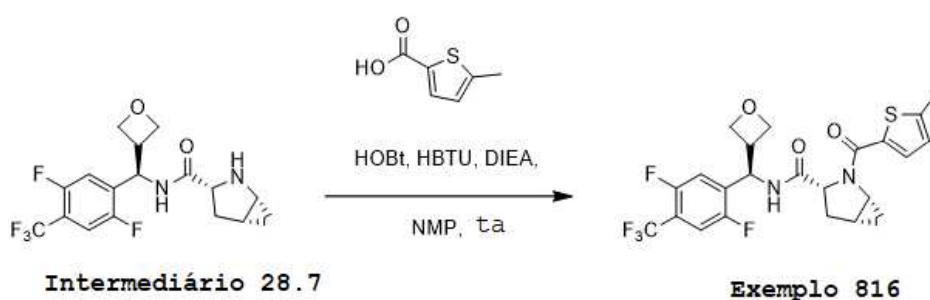
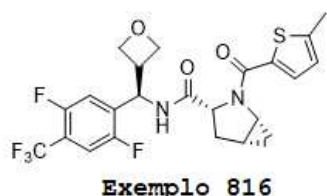


[00485] **Síntese de (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2-(hidroxiamino)-5-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida, Exemplo 814.**

(1R,3R,5R)-2-(2-(((terc-butildimetilsilil)óxi)metil)-5-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (70 mg, 0,102 mmol) foi dissolvida em THF (0,5 mL) e TBAF (355 mg, 1,02 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A mistura reacional foi depois absorvida em cloreto de amônio sat. aquoso e extraída com diclorometano duas vezes. Os orgânicos combinados foram concentrados e o óleo resultante redissolvido em DMF, filtrado através de um tampão de sílica de 0,45 u e purificado por HPLC de fase reversa usando acetonitrila a 10 - 100%/água ao longo de 40 minutos (coluna phenomenex gemini c-18 5 microns), proporcionando o produto (23 mg). LCMS-ESI (pos.) m/z: 571,2 (M-H)⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,86 - 7,74 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 11,1, 5,5 Hz, 1H), 5,64 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,89 (dd, J = 11,4, 3,2 Hz, 1H), 4,71 (qd, J = 15,1, 5,8 Hz, 2H), 4,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,00 (td, J = 6,2, 2,5 Hz, 1H), 1,80 (dd, J = 13,5, 3,3 Hz, 1H), 1,67 - 1,54 (m, 1H), 1,21 (dq, J = 8,2, 4,1, 3,5 Hz, 1H), 0,97 (td, J = 5,2, 2,7 Hz, 1H), 0,59 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 0,55 - 0,45 (m, 1H), 0,40 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

[00486] Exemplo para a Via AA: Síntese de (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-

il)metil)-2-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Exemplo 816).

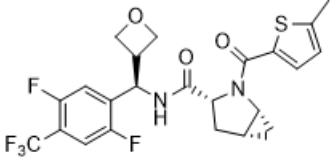


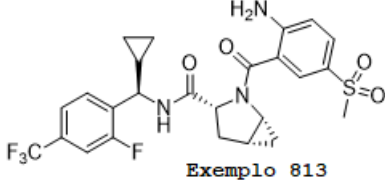
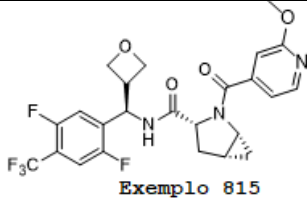
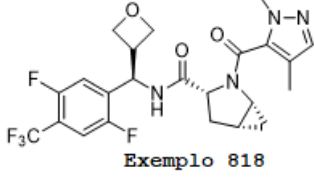
[00487] A uma solução à temperatura ambiente de (1R,3R,5R)-N-((R)-2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (34 mg, 0,09 mmol), ácido 5-metiltiofeno-2-carboxílico (19 mg, 0,136 mmol), hidroxibenzotriazol (37 mg, 0,27 mmol) e hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (103 mg, 0,27 mmol) em N-metil-2-pirrolidona (1,0 mL) foi adicionada N,N-di-isopropiletilamina (0,8 mL, 0,45 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. Foi diluída com acetato de etila (15 mL) e lavada uma vez com bicarbonato de sódio aquoso saturado (15 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada até um óleo que foi purificado com HPLC de fase reversa usando acetonitrila a 10 - 100%/água ao longo de 40 minutos, sem ácido fórmico presente (coluna phenomenex

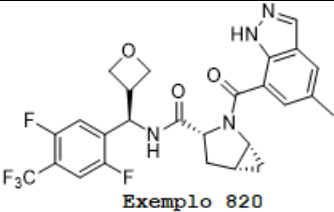
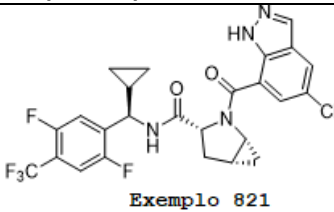
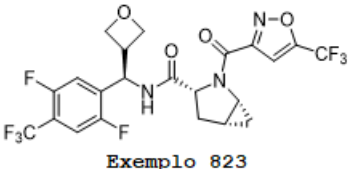
gemini C18 5 microns), proporcionando (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (27 mg, 0,054 mmol) como uma espuma amorfa. ¹H RMN (Metanol-d₄) δ: 7,72 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 9,5, 5,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 10,6, 5,5 Hz, 1H), 6,91 – 6,84 (m, 1H), 5,57 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 11,2, 4,6 Hz, 1H), 4,85 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,70 – 4,59 (m, 2H), 4,39 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,80 – 3,69 (m, 1H), 3,58 – 3,42 (m, 1H), 2,73 – 2,57 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,93 – 1,74 (m, 2H), 1,26 – 1,16 (m, 1H), 1,05 – 0,93 (m, 1H). LCMS-ESI (POS.) m/z: 501,10 (M+H)⁺.

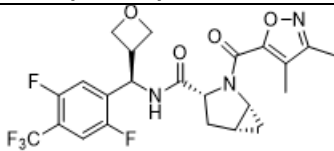
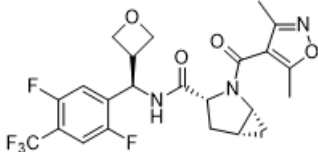
[00488] Os compostos apresentados na seguinte tabela foram sintetizados seguindo o procedimento descrito para o **Exemplo 816** usando substituições de materiais de partida como descrito.

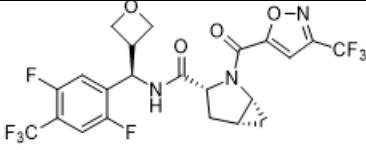
Tabela 13

Interme- diário A- B	Anel C	Estrutura, Nome e Dados
28.7	ácido 5- metiltiofeno -2- carboxílico	 Exemplo 816 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-2-

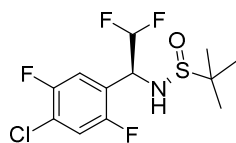
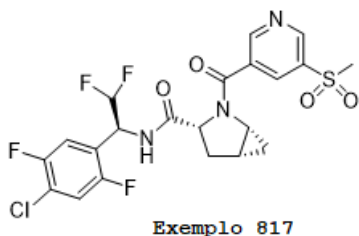
		azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida LCMS-ESI (POS.) m/z: 501,1 (M+H)+
28.1	ácido 2-amino-5-(metilsulfonil)benzoico	 (1R, 3R, 5R)-2-(2-amino-5-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida LCMS-ESI (POS.) m/z: 540,2 (M+H)+
28.7	ácido 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico	 (1R, 3R, 5R)-N-((R)-2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(2-metóxi-isonicotinoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida LCMS-APCI (POS.) m/z: 512,2 (M+H)+
28.7	ácido 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico	 (1R, 3R, 5R)-N-((R)-2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(2-metóxi-isonicotinoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida

		il)metil)-2-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida LCMS-APCI (POS.) m/z: 499,2 (M+H)+
28.7	ácido 5-metil-1H-indazol-7-carboxílico	 Exemplo 820 (1R, 3R, 5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(5-metil-1H-indazol-7-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida LCMS-APCI (POS.) m/z: 535,2 (M+H)+
28.X	ácido 5-cloro-1H-indazol-7-carboxílico	 Exemplo 821 (1R, 3R, 5R)-2-(5-cloro-1H-indazol-7-carbonil)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida LCMS-APCI (POS.) m/z: 539,2 (M+H)+
28.7	ácido 5-(trifluorometil)isoxazol	 Exemplo 823

	-3-carboxílico	(1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida LCMS-APCI (POS.) m/z: 540,2 (M+H)+
28.7	ácido 3,4-dimetilisoxazol-5-carboxílico	 Exemplo 824 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(3,4-dimetilisoxazol-5-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida LCMS-APCI (POS.) m/z: 500,2 (M+H)+
28.7	ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico	 Exemplo 825 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida LCMS-APCI (POS.) m/z: 500,2 (M+H)+

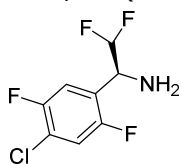
28.7	ácido 3-(trifluorometil)isoxazol-5-carboxílico	 Exemplo 826 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(3-(trifluorometil)isoxazol-5-carbonil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida LCMS-APCI (POS.) m/z: 540,1 (M+H)+

[00489] Exemplo de Via AB: Preparação de (1R,3R,5R)-N-((S)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,2-difluoroetil)-2-(5-(metilsulfonil)nicotinoil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Exemplo 817)



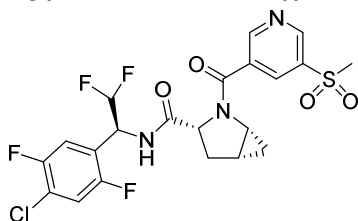
[00490] **Síntese de (R)-N-((S)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,2-difluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.** KO^tBu (8 mL, 8 mmol, 1 M em THF) foi adicionado a uma solução de (R,E)-N-(4-cloro-2,5-difluorobenzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,7 g, 2,5 mmol) e trimetilsilano de difluorometila (0,96 g, 7,5 mmol) em 14 mL em THF a -78 C. A mistura foi agitada durante 5 minutos a -

78 °C e monitorizada por LCMS. Pico de produto observado. A reação foi subsequentemente extinta a esta temperatura com cloreto de amônio aq. satd. A solução foi dividida entre cloreto de amônio aq. saturado (20 mL) e EtOAc (20 mL). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc adicional (20 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo, proporcionando o bruto desejado como um óleo viscoso. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (EtOAc de 0% a 40%/hexanos) para proporcionar o produto como um óleo viscoso amarelo (razão de diastereoisômeros 5:1) (126 mg). LCMS-ESI (pos.) m/z: 332,1 (M+H)⁺.



[00491] **Preparação de (S)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,2-difluoroetan-1-amina.** A uma solução de (R)-N-((S)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,2-difluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,112 g, 0,34 mmol) em metanol (2 mL) a 0 °C em um banho de gelo sob árgon foi adicionado HCl a 4 M em dioxano (0,2 mL, 0,81 mmol) gota a gota e agitado durante 5 minutos. Depois, a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 30 mins e monitorizada por análise de LCMS e TLC. A reação foi considerada como estando completa após 30 minutos. Após a reação ter estado completa, a reação foi extinta por adição de trietilamina (0,5 mL). A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida, e o sólido branco restante foi dividido entre bicarbonato de sódio saturado (5 mL) e

DCM (5 mL). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM adicional (5 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo, proporcionando o produto desejado como um óleo viscoso (razão de diastereoisômeros 5:1) (55 mg). LCMS-ESI (pos.) m/z: 228,0 (M+H)⁺.



[00492] **Síntese de (1R,3R,5R)-N-((S)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,2-difluoroetil)-2-(5-**

(metilsulfonil)nicotinoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-

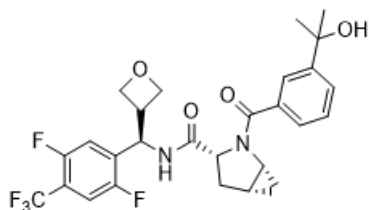
carboxamida, Exemplo 817. Um frasco de 8 mL foi carregado com ácido (1R,3R,5R)-2-(5-(metilsulfonil)nicotinoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (61 mg, 0,2 mmol), HBTU (0,112 g, 0,3 mmol), (S)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,2-difluoroetan-1-amina (45 mg, 0,2 mmol, razão de diastereoisômeros 5:1) e dissolvido em DMF (1 mL). Trietilamina (0,276 mL, 1,98 mmol) foi subsequentemente adicionada GOTA A GOTA e agitada durante 20 mins e analisada por LCMS. A reação foi filtrada e purificada por HPLC de fase reversa usando acetonitrila a 10 - 100%/água ao longo de 40 minutos (coluna phenomenex gemini c-18 5 microns), proporcionando os diastereoisômeros desejados.

[00493] Diastereoisômero principal, **Intermediário 39:** (1R,3R,5R)-N-((S)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,2-difluoroetil)-2-(5-(metilsulfonil)nicotinoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida. LCMS-ESI (pos.) m/z:

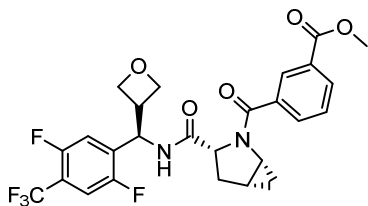
520,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 9,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,20 – 9,14 (m, 2H), 8,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 9,3, 6,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 9,7, 6,2 Hz, 1H), 6,31 (td, J = 54,9, 3,6 Hz, 1H), 5,63 – 5,41 (m, 1H), 5,04 (dd, J = 11,4, 3,6 Hz, 1H), 3,41 (s, 4H), 2,72 – 2,58 (m, 1H), 1,84 – 1,69 (m, 2H), 1,11 (td, J = 5,2, 2,6 Hz, 1H), 0,80 (ddd, J = 11,4, 7,8, 4,7 Hz, 1H).

[00494] Diastereoisômero secundário: (1R,3R,5R)-N-((R)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,2-difluoroetil)-2-(5-(metilsulfonil)nicotinoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida. LCMS-ESI (pos.) m/z: 520,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (Metanol-*d*₄) δ: 9,20 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 8,68 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,5, 6,3 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,3, 6,1 Hz, 1H), 6,19 (td, J = 55,0, 3,0 Hz, 1H), 5,63 (ddd, J = 15,6, 13,0, 3,1 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 11,4, 4,1 Hz, 1H), 3,41 (td, J = 6,2, 2,6 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,90 – 2,72 (m, 1H), 2,13 (dd, J = 13,6, 4,0 Hz, 1H), 1,99 – 1,84 (m, 1H), 1,40 – 1,29 (m, 1H), 0,98 (dtd, J = 9,1, 5,6, 1,1 Hz, 1H).

[00495] Exemplo de Via AC: Síntese de (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Exemplo 819)

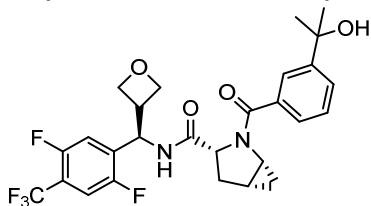


Exemplo 819



[00496] **Síntese de 3-(((1R,3R,5R)-3-(((R)-(2,5-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)carbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carbonil)benzoato de Metila.** A uma solução à temperatura ambiente de (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (79 mg, 0,21 mmol), ácido 3-(metoxicarbonil)benzoico (42 mg, 0,23 mmol), hidroxibenzotriazol (57 mg, 0,42 mmol) e hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (159 mg, 0,42 mmol) em N-metil-2-pirrolidona (1,0 mL) foi adicionada N,N-di-isopropiletilamina (0,18 mL, 1,05 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. Foi diluída com acetato de etila (15 mL) e lavada uma vez com bicarbonato de sódio aquoso saturado (15 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada até um óleo que foi purificado com sílica gel usando acetato de etila a 0 - 60%/hexanos, proporcionando 3-(((1R,3R,5R)-3-(((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)carbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carbonil)benzoato de metila (80 mg, 0,15 mmol) como uma espuma amorfa. ¹H RMN (Metanol-d₄) δ: 8,44 (t, J = 1,8, 0,6 Hz, 1H), 8,21 - 8,14 (m, 1H), 8,07 - 7,97 (m, 1H), 7,63 (t, J = 7,7, 0,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,5, 5,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 10,6, 5,5 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 11,4, 4,2 Hz, 1H), 4,87

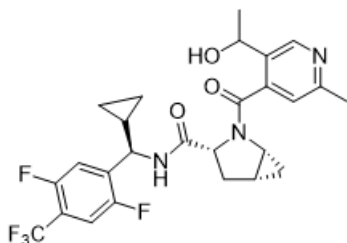
- 4,83 (m, 1H), 4,68 (t, J = 7,8, 6,5 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,43 - 4,38 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,64 - 3,46 (m, 1H), 3,32 - 3,28 (m, 1H), 2,75 - 2,58 (m, 1H), 1,91 (dd, J = 13,6, 4,2 Hz, 1H), 1,86 - 1,73 (m, 1H), 1,29 - 1,19 (m, 1H), 0,94 - 0,82 (m, 1H). LCMS-ESI (POS.) m/z: 539,20 (M+H)+.



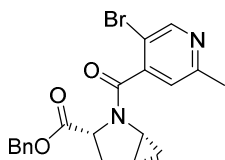
[00497] **Síntese de (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Exemplo 819).** 3-((1R,3R,5R)-3-(((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)carbamoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-2-carbonil)benzoato de metila (74 mg, 0,137 mmol) foi dissolvido em THF (5 mL) e bromato de metilmagnésio (3,0 M em THF, 0,23 mL, 0,69 mmol) foi adicionado em uma porção à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos e extinta com 1 mL de cloreto de amônio saturado. A mistura foi diluída com 15 mL de água e 35 mL de acetato de etila. As camadas foram agitadas e separadas e a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada até um resíduo em bruto que foi purificado com HPLC de fase reversa usando acetonitrila a 10 - 100%/água ao longo de 40 minutos sem ácido fórmico presente (coluna phenomenex gemini c-18 5 microns), proporcionando (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(3-(2-

hidroxipropan-2-il)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (9 mg, 0,017 mmol) como um sólido branco. ^1H RMN (Metanol- d_4) δ : 7,94 (s, 1H), 7,70 – 7,59 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 9,6, 5,7 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,8, 0,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 10,5, 5,5 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,99 (dd, J = 11,4, 4,2 Hz, 1H), 4,85 (t, J = 7,7, 6,6 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 7,8, 6,5 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 1H), 3,62 – 3,44 (m, 1H), 2,71 – 2,58 (m, 1H), 1,92 (dd, J = 13,5, 4,1 Hz, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 1H), 1,58 (d, J = 2,0 Hz, 7H), 1,28 – 1,16 (m, 1H), 0,93 – 0,80 (m, 1H). LCMS-ESI (POS.) m/z : 539,20 ($M+H$) $^+$.

[00498] Exemplo de Via AD: (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(5-(1-hidroxietil)-2-metilisonicotinoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Exemplo 822)

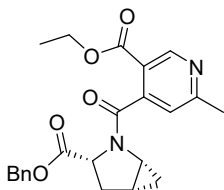


Exemplo 822



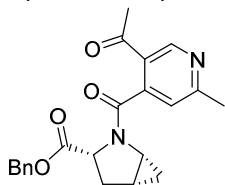
[00499] **Síntese de (1R,3R,5R)-2-(5-Bromo-2-metilisonicotinoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de benzila.** Um frasco de 40 mL foi carregado com ácido 5-bromo-2-metilisonicotínico (1,96 g, 9,06 mmol), HBTU (5,15 g, 13,58 mmol), 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,3R,5R)-2-

azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de benzila (3,0 g, 9,06 mmol) e dissolvido em DMF (15 mL). Trietilamina (12,6 mL, 90,6 mmol) foi subsequentemente adicionada GOTA A GOTA e agitada durante 20 mins e analisada por. A reação foi considerada como estando completa. A reação foi subsequentemente extinta com cloreto de amônio aq satd. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com solução aq satd de bicarbonato de sódio e salmoura. As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo, proporcionando o bruto desejado como um óleo viscoso. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (EtOAc de 0% a 40%/hexanos) para proporcionar o produto como um óleo viscoso amarelo (3,76 g). $R_f = 0,38$ (SiO₂, EtOAc a 50%/hexanos). ESI (pos.) m/z : 416,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ : 8,63 (s, 1H), 7,41 – 7,27 (m, 5H), 7,12 (s, 1H), 5,10 (d, $J = 1,7$ Hz, 2H), 4,86 (dd, $J = 11,7, 3,3$ Hz, 1H), 2,98 (td, $J = 6,1, 2,5$ Hz, 1H), 2,74 – 2,59 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,03 – 1,88 (m, 1H), 1,63 (dq, $J = 8,8, 5,8$ Hz, 1H), 0,80 (td, $J = 5,4, 2,5$ Hz, 1H), 0,68 – 0,47 (m, 1H).



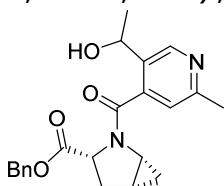
[00500] **Síntese de (1R,3R,5R)-2-(5-(1-etoxivinil)-2-metilisonicotinoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de benzila.** A uma solução de (1R,3R,5R)-2-(5-bromo-2-metilisonicotinoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de benzila (0,3 g, 0,722 mmol) em dioxano (3,5 mL) foram adicionados tributil(1-etoxilvinil)estanho (0,287 g, 0,795

mmol) e diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II) (5 mg, 0,007 mmol). A mistura foi agitada a 100 °C durante 12 h, diluída com EtOAc (15 mL) e filtrada através de uma fina almofada de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (SiO₂, EtOAc de 10% a 40%/hexanos) para proporcionar o produto como um óleo. (87 mg). R_f = 0,38 (SiO₂, EtOAc a 50%/hexanos). ESI (pos.) m/z: 407,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (Clorofórmio-*d*) δ: 8,62 (s, 1H), 7,37 – 7,26 (m, 5H), 7,11 (s, 1H), 5,20 – 5,05 (m, 2H), 5,00 – 4,88 (m, 1H), 4,52 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,80 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,02 (td, J = 6,3, 2,5 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,09 (dd, J = 13,8, 3,4 Hz, 1H), 1,60 (dq, J = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,93 – 0,84 (m, 1H), 0,59 (dtd, J = 9,1, 6,1, 1,2 Hz, 1H).

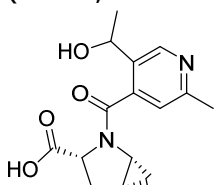


[00501] **Síntese de (1R,3R,5R)-2-(5-acetil-2-metilisonicotinoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de benzila.** A uma solução de (1R,3R,5R)-2-(5-(1-etoxivinil)-2-metilisonicotinoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de benzila (1,48 g, 3,64 mmol) em THF (25 mL) foi adicionado HCl (4 M em dioxano, 0,98 mL, 39,2 mmol). A reação foi agitada durante a noite e monitorizada por análise de LCMS. Após a completação da reação, o solvente foi evaporado e o bruto foi dividido entre EtOAc e água. A camada aq foi extraída uma vez com EtOAc e a camada orgânica combinada foi seca, filtrada e concentrada. O bruto foi levado através do próximo passo sem purificação adicional.

(1,28 g). ESI (pos.) m/z: 379,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 9,00 (s, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 5H), 7,06 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,85 (dd, J = 11,6, 3,6 Hz, 1H), 2,90 (td, J = 6,2, 2,5 Hz, 1H), 2,75 – 2,60 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,01 – 1,93 (m, 1H), 1,73 – 1,42 (m, 1H), 0,72 (td, J = 5,3, 2,5 Hz, 1H), 0,62 – 0,48 (m, 1H).

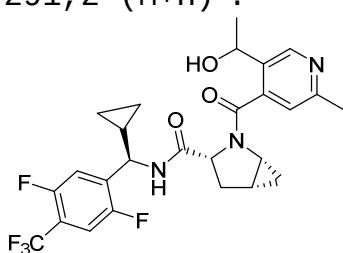


[00502] **Síntese de (1R,3R,5R)-2-(5-(1-hidroxietil)-2-metilisonicotinoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de benzila.** A uma solução de (1R,3R,5R)-2-(5-acetil-2-metilisonicotinoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de benzila (0,35 g, 0,93 mmol) em MeOH (5,0 mL) foi adicionado BORO-HIDRETO DE SÓDIO (70 mg, 1,85 mmol) em pequenas porções. A reação foi agitada durante 30 mins e monitorizada por análise de LCMS. Após a completação da reação, o solvente foi evaporado e o bruto foi dividido entre EtOAc e água. A camada aq foi extraída uma vez com EtOAc e a camada orgânica combinada foi seca, filtrada e concentrada. O bruto foi levado através do próximo passo sem purificação adicional (0,35 g; razão de diastereoisômeros 2:1). R_f = 0,36 (SiO₂, EtOAc a 100%/hexanos). ESI (pos.) m/z: 381,2 (M+H)⁺.



[00503] **Síntese de ácido (1R,3R,5R)-2-(5-(1-hidroxietil)-2-metilisonicotinoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico.** A uma solução de

(1R,3R,5R)-2-(5-(1-hidroxivinil)-2-metilisonicotinoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de benzila (400 mg, 1,05 mmol) em EtOAc-THF (2,5 mL, 1:1) foi adicionado paládio (20 mg). A solução foi purgada com hidrogênio durante 5 mins e a mistura foi agitada à ta durante 12 hr enquanto se monitorizava com análise de LCMS. Após 12 horas, a análise de LCMS mostrou a massa de produto. A reação foi filtrada sobre uma almofada de celite, concentrada e seca. O bruto foi levado através do próximo passo sem purificação adicional (215 mg; razão de diastereoisômeros 2:1). ESI (pos.) m/z: 291,2 (M+H)⁺.

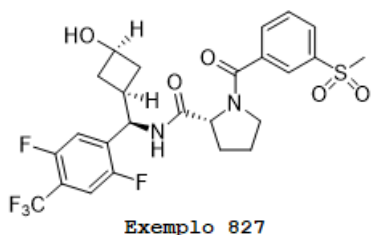


[00504] **Síntese de (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(5-(1-hidroxietil)-2-metilisonicotinoil)-2-**

azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida, Exemplo 822. Um frasco de 8 mL foi carregado com ácido (1R,3R,5R)-2-(5-(1-hidroxietil)-2-metilisonicotinoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (113 mg, 0,39 mmol), HBTU (221 mg, 0,584 mmol), (R)-cloro(ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-l5-azano (112 mg, 0,39 mmol) e dissolvido em DMF (1 mL). Trietilamina (0,39 g, 3,9 mmol) foi subsequentemente adicionada gota a gota e agitada durante 20 mins e analisada por LCMS (ac-0802-001). A reação foi considerada como estando completa. A reação foi filtrada e purificada por HPLC de fase reversa usando

acetonitrila a 10 - 100%/água ao longo de 40 minutos (coluna phenomenex gemini c-18 5 microns), proporcionando o produto desejado (diastereoisômero principal, 17 mg). ESI (pos.) m/z: 524,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (Metanol-*d*₄) δ: 8,61 (s, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 5,24 - 5,12 (m, 1H), 4,94 (ddd, J = 11,3, 3,2, 1,5 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,09 (td, J = 6,3, 2,7 Hz, 1H), 2,72 - 2,61 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,01 (dd, J = 13,5, 3,4 Hz, 1H), 1,76 - 1,64 (m, 1H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,26 (tdd, J = 9,5, 6,4, 4,0 Hz, 1H), 1,03 (td, J = 5,4, 2,5 Hz, 1H), 0,75 - 0,63 (m, 2H), 0,63 - 0,54 (m, 1H), 0,54 - 0,41 (m, 2H).

[00505] **Exemplo de Via AE:** Síntese de (R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)((1s,3S)-3-hidroxíciclobutil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida (Exemplo 827).

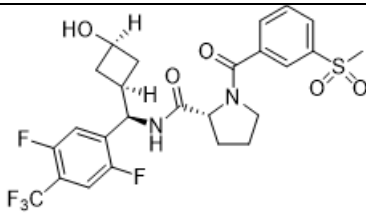


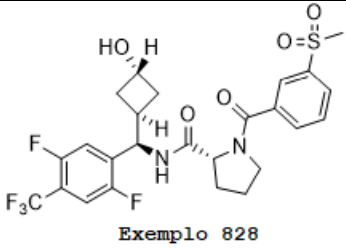
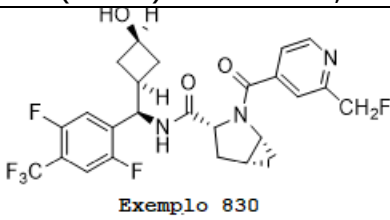
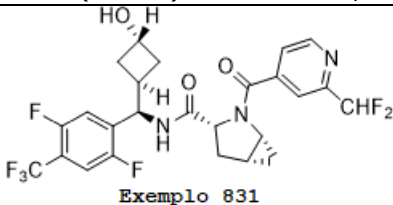
[00506] Um frasco de 8 mL foi carregado com ácido (53 mg, 0,18 mmol), HBTU (101 mg, 0,27 mmol), amina (50 mg, 0,18 mmol) e dissolvido em diclorometano (1 mL). Trietilamina foi subsequentemente adicionada GOTA A GOTA e agitada durante 20 mins e analisada por LCMS (ac-0821-001). A reação foi concentrada sob vácuo e purificada por HPLC de fase reversa usando acetonitrila a 10 - 100%/água ao longo de 40 minutos (coluna phenomenex gemini c-18 5 microns), proporcionando o

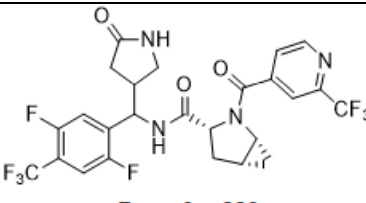
produto desejado (30 mg). ESI (pos.) m/z: 561,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 8,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,10 – 8,01 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 9,6, 6,5 Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 11,1, 5,4 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,49 (dd, J = 8,3, 5,2 Hz, 1H), 3,87 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,63 – 3,49 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,35 (dd, J = 11,3, 5,8 Hz, 1H), 2,23 (ddd, J = 14,5, 7,7, 3,9 Hz, 1H), 2,06 (dt, J = 12,2, 6,9 Hz, 2H), 1,82 (dt, J = 13,5, 7,5 Hz, 3H), 1,72 (dd, J = 7,4, 4,7 Hz, 1H), 1,62 (q, J = 7,9 Hz, 1H).

[00507] Os compostos apresentados na seguinte tabela foram sintetizados seguindo o procedimento descrito para o **Exemplo 827** usando substituições de materiais de partida como descrito.

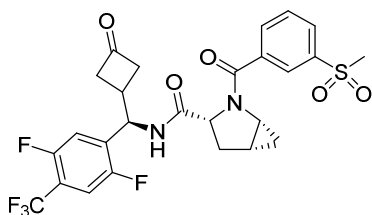
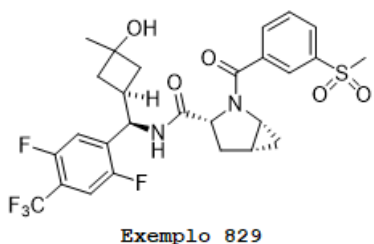
Tabela 14

Amina	Intermediário Anelar B-C	Estrutura, Nome e Dados
Intermediário 37.0	Intermediário 5.0	 Exemplo 827 ((R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)((1s,3S)-3-hidroxiciclobutil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida LCMS-ESI (POS.) m/z: 561,2 (M+H)⁺

Interme- diário 37.1	Intermediário 5.0	 Exemplo 828 ((R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)((1r,3R)-3-hidroxiciclobutil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida LCMS-ESI (POS.) m/z: 561,2 (M+H)+
Interme- diário 37.0	Intermediário 31.3	 Exemplo 830 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)((1s,3S)-3-hidroxiciclobutil)metil)-2-(2-(fluorometil)isonicotinoil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida LCMS-ESI (POS.) m/z: 546,2 (M+H)+
Interme- diário 37.1	Intermediário 31.3	 Exemplo 831 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)((1r,3R)-3-hidroxiciclobutil)metil)-2-(2-(difluorometil)isonicotinoil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida

		azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida LCMS-ESI (POS.) m/z: 546,2 (M+H)+
Intermediário 21.2	Intermediário 31.8	 Exemplo 832 (1R,3R,5R)-N-((2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(5-oxopirrolidin-3-il)metil)-2-(2-(trifluorometil)isonicotinoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida LCMS-ESI (POS.) m/z: 577,2 (M+H)+

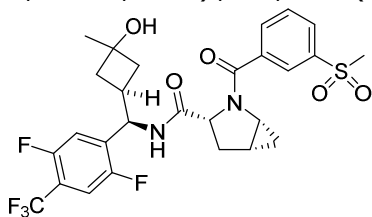
[00508] **Exemplo de Via AF: (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)3-hidróxi-3-metilciclobutil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (Exemplo 829)**



[00509] **Síntese de (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxociclobutil)metil)-2-(3-**

(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-

carboxamida A uma solução de (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)((1s,3S)-3-hidroxibutyl)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (0,32 g, 0,56 mmol) em DCM (4 mL) a 0 °C foi adicionado periodinano de Dess-Martin (0,356 g, 0,84 mmol). A reação foi agitada durante 15 mins a 0 °C e depois a solução foi aquecida até à t.a. A reação foi monitorizada por análise de TLC. Após a completação da reação, a reação foi resfriada até 0 °C e depois extinta com tiosulfato de sódio-solução de bicarbonato de sódio 2:1. A reação foi agitada até as fases se terem tornado límpidas. A camada orgânica foi extraída uma vez com DCM e a camada orgânica combinada foi seca, filtrada e concentrada e levada através do próximo passo sem purificação adicional (245 mg). ESI (pos.) m/z: 571,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (ddt, J = 21,7, 7,8, 1,4 Hz, 2H), 7,87 – 7,75 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 10,9, 5,7 Hz, 1H), 5,27 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 11,4, 3,8 Hz, 1H), 3,31 – 3,22 (m, 4H), 3,16 – 3,06 (m, 1H), 3,06 – 2,93 (m, 2H), 2,93 – 2,79 (m, 2H), 2,64 – 2,54 (m, 1H), 1,73 (ddd, J = 15,3, 11,3, 5,1 Hz, 2H), 1,17 (td, J = 5,0, 2,6 Hz, 1H), 0,77 (ddt, J = 14,4, 8,6, 5,7 Hz, 1H).



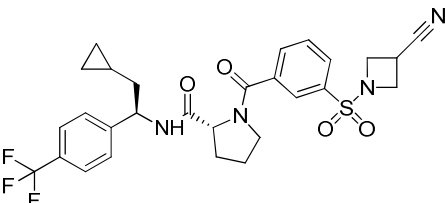
[00510] **Síntese de (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)3-hidróxi-3-metilciclobutil)metil)-2-**

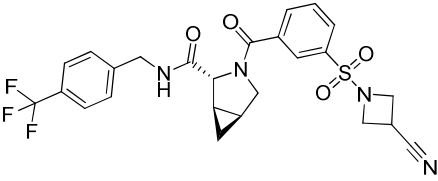
(3-(metilsulfonyl)benzoyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamide (Exemplo 829). Um frasco de 8 mL foi carregado com (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxociclobutil)metil)-2-(3-(metilsulfonyl)benzoyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamide (200 mg, 0,35 mmol) e dissolvido em THF (3 mL). A solução foi resfriada até 0 °C e brometo de metilmagnésio (0,23 mL, 0,701 mmol, 3 M em éter) foi subsequentemente adicionado GOTA A GOTA e agitada durante 20 mins e analisada por LCMS. A reação foi extinta com cloreto de amônio aq satd e extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca e concentrada sob vácuo. O bruto foi purificado por HPLC de fase reversa usando acetonitrila a 10 - 100%/água ao longo de 40 minutos (coluna phenomenex gemini c-18 5 microns), proporcionando o produto desejado (10 mg). ESI (pos.) m/z: 587,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (Metanol-d₄) δ: 8,39 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,12 (ddd, J = 8,0, 3,1, 1,3 Hz, 2H), 7,78 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 9,5, 5,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 10,7, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 11,3, 4,0 Hz, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,69 (ddd, J = 13,7, 11,5, 6,4 Hz, 1H), 2,29 (dq, J = 10,0, 4,3, 3,8 Hz, 2H), 2,03 (dd, J = 14,2, 2,2 Hz, 1H), 1,99 - 1,86 (m, 3H), 1,81 (dq, J = 9,0, 6,1 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,23 (td, J = 5,4, 2,6 Hz, 1H), 0,90 (dt, J = 8,8, 5,7 Hz, 1H).

[00511] Todos os compostos mostrados na tabela em baixo foram preparados usando uma via sintética como indicado, e sua caracterização por LCMS e RMN é como mostrada.

393/1330

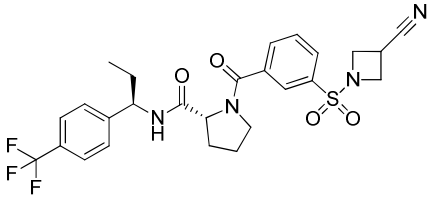
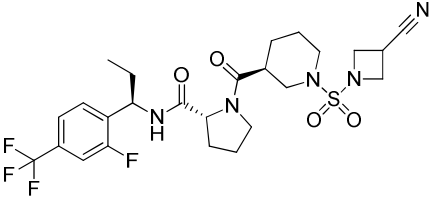
Ex. #	Estrutura Nome	LCMS- ESI (POS/NEG) m/z: (M+H)⁺	Dados de RMN	Via Sintética

1	 1-(3-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)benzoi)-N-((1R)-2-ciclopropil-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 575,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,28 - 8,55 (m, 1 H), 7,39 - 8,00 (m, 8 H), 4,59 - 5,01 (m, 1 H), 4,34 - 4,56 (m, 1 H), 4,02 (d, J=8,69, 3,76 Hz, 2 H), 3,82 - 3,89 (m, 2 H), 3,41 - 3,64 (m, 3 H), 2,19 - 2,32 (m, 1 H), 1,69 - 1,93 (m, 4 H), 1,16 - 1,51 (m, 1 H), -0,15 - 0,78 (m, 5 H)	A

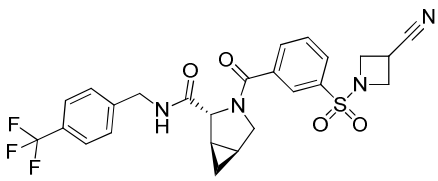
2	 N-((R)-(4-chloro-2-fluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 552,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,35 - 8,86 (m, 1 H), 7,40 - 7,47 (m, 1 H), 7,34 - 7,40 (m, 1 H), 7,25 - 7,31 (m, 1 H), 4,45 - 4,51 (m, 1 H), 4,29 - 4,43 (m, 1 H), 4,03 - 4,10 (m, 2 H), 3,90 - 3,98 (m, 2 H), 3,79 (qt, J=9,01, 6,08 Hz, 1 H), 3,34 - 3,59 (m, 4 H), 2,67 - 2,88 (m, 2 H), 2,13 - 2,33 (m, 1 H), 1,97 - 2,06 (m, 1 H),	A

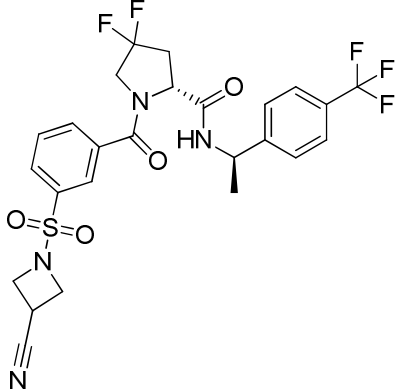
396/1330

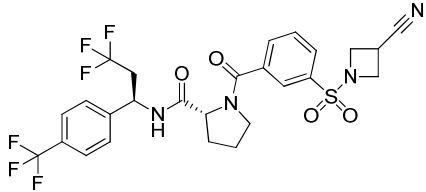
			1,57 - 1,93 (m, 5 H), 1,33 - 1,56 (m, 2 H), 1,06 - 1,22 (m, 1 H), 0,49 - 0,58 (m, 1 H), 0,22 - 0,48 (m, 3 H)	

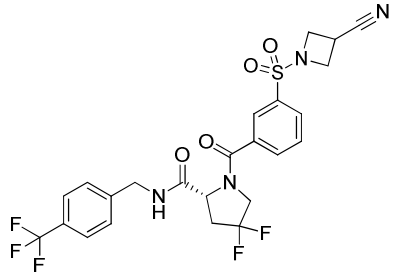
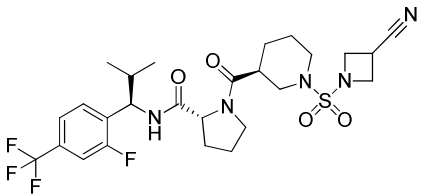
3	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benz oil)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 549,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,25 - 8,53 (m, 1 H), 7,37 - 7,99 (m, 8 H), 4,31 - 4,86 (m, 2 H), 3,93 - 4,13 (m, 2 H), 3,81 - 3,93 (m, 2 H), 3,44 - 3,69 (m, 3 H), 2,17 - 2,32 (m, 1 H), 1,40 - 1,93 (m, 5 H), 0,45 - 0,97 (m, 3 H)	A
4	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 574,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,30 - 8,82 (m, 1 H), 7,55 (d, J=15,57 Hz, 3 H), 4,84 - 5,07 (m, 1 H),	A

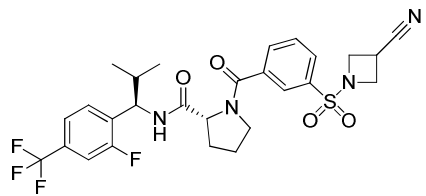
	(trifluorometil)fenil)pro pil)-D-prolinamida		4,31 - 4,55 (m, 1 H), 4,05 - 4,12 (m, 2 H), 3,91 - 3,98 (m, 2 H), 3,76 - 3,84 (m, 1 H), 3,31 - 3,62 (m, 4 H), 2,70 - 2,88 (m, 2 H), 2,60 - 2,68 (m, 1 H), 2,01 - 2,22 (m, 1 H), 1,61 - 1,92 (m, 7 H), 1,34 - 1,52 (m, 2 H), 0,80 - 0,97 (m, 3 H)	

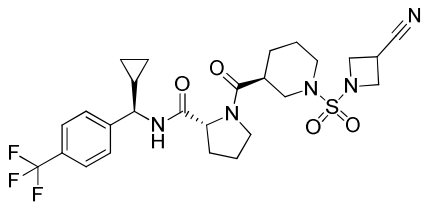
5	 (1R,2R,5S)-3-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-3-azabícclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 533,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,23 - 7,95 (m, 8 H), 6,15 - 7,17 (m, 1 H), 4,82 - 4,95 (m, 1 H), 4,39 - 4,60 (m, 2 H), 3,77 - 4,15 (m, 5 H), 3,36 - 3,45 (m, 1 H), 3,26 - 3,36 (m, 1 H), 1,86 - 1,95 (m, 1 H), 1,57 - 1,80 (m, 1 H), 0,70 - 0,95 (m, 1 H), 0,06 - 0,31 (m, 1 H)	C

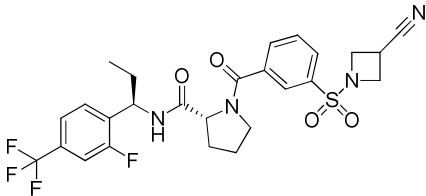
6	 1-(3-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)fenil)carbonil)-4,4-difluoro-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS- APCI (NEG.) m/z: 569,2 (M-H)	¹H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ ppm 8,12 (s, 1 H), 8,01 (dd, <i>J</i> = 7,8, 14,8 Hz, 2 H), 7,81 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1 H), 7,59 – 7,69 (m, 2 H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2 H), 5,12 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1 H), 4,12 (td, <i>J</i> = 2,9, 8,7 Hz, 3 H), 3,94 (dd, <i>J</i> = 6,0, 8,5 Hz, 3 H), 3,45 – 3,61 (m, 1 H), 2,82 (td, <i>J</i> = 7,9, 14,4, 14,9 Hz, 1 H), 2,32 – 2,54 (m, 1 H), 1,53 (d,	Q

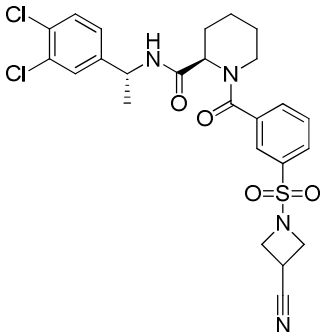
			$J = 7,0 \text{ Hz}, 3 \text{ H})$.	
7	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benz oil)-N-((1R)-3,3,3-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 603,0 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,55 - 8,69 (m, 1 H), 7,52 - 8,01 (m, 8 H), 5,03 - 5,36 (m, 1 H), 4,44 - 4,55 (m, 1 H), 3,94 - 4,08 (m, 2 H), 3,81 - 3,90 (m, 2 H), 3,43 - 3,66 (m, 3 H), 2,62 - 2,95 (m, 2 H), 2,18 - 2,32 (m, 1 H), 1,71 - 1,95 (m, 3 H)	A

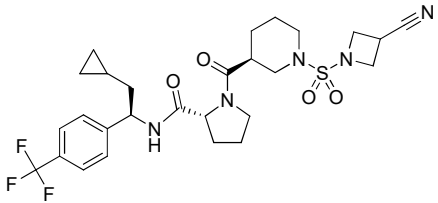
8	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-4,4-difluoro-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 557,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ ppm 7,19 – 8,20 (m, 8 H), 3,86 – 4,99 (m, 9 H), 3,44 – 3,58 (m, 1 H), 2,79 – 3,05 (m, 1 H), 2,47 – 2,69 (m, 1 H).	Q
9	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 588,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,25 – 8,75 (m, 1 H), 7,52 – 7,65 (m, 3 H), 4,80 – 4,89 (m, 1 H), 4,59 – 4,60 (m, 1 H), 4,35 (dd, J=8,50, 3,83 Hz, 1 H), 4,04 – 4,08 (m, 2 H), 3,91 – 3,98	A

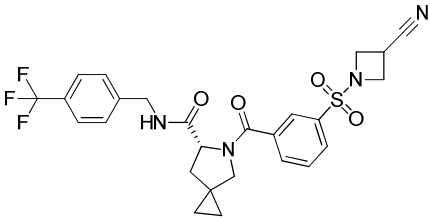
			(m, 2 H), 3,75 - 3,85 (m, 1 H), 3,30 - 3,61 (m, 4 H), 2,69 - 2,88 (m, 2 H), 2,60 - 2,67 (m, 1 H), 1,31 - 2,03 (m, 9 H), 0,66 - 1,03 (m, 6 H)	
10	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoi)l)-N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 581,0 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,52 (d 1, J=8,29 Hz, 1 H), 7,55 - 7,94 (m, 7 H), 6,46 - 6,48 (m, 1 H), 4,82 - 4,95 (m, 1 H), 4,51 - 4,57 (m, 1 H), 4,02 (d 1d, J=8,76, 2,75 Hz, 3 H), 3,42 -	A

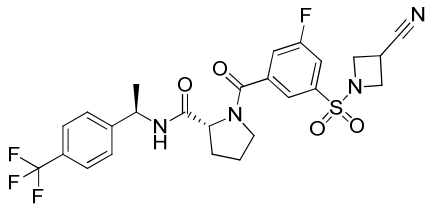
			3,63 (m, 4 H), 1,96 - 2,15 (m, 1 H), 1,62 - 1,86 (m, 4 H), 0,47 - 1,02 (m, 6 H)	
11	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((R)-ciclopropil(4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 568,2 (M+H) ⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,32 - 8,97 (m, 1 H), 7,63 - 7,73 (m, 2 H), 7,49 - 7,60 (m, 2 H), 4,49 (d, J=8,43, 2,98 Hz, 1 H), 4,27 (d, J=8,17 Hz, 1 H), 4,06 (t, J=7,79 Hz, 2 H), 3,92 - 3,97 (m, 2 H), 3,75 - 3,85 (m, 1 H), 3,25 - 3,58 (m, 4 H),	A

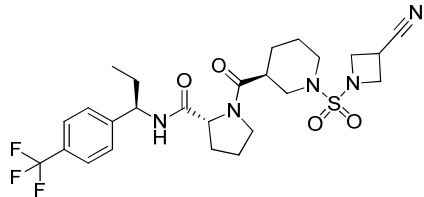
			2,69 - 2,87 (m, 2 H), 2,55 - 2,67 (m, 1 H), 1,63 - 2,09 (m, 6 H), 1,36 - 1,54 (m, 2 H), 1,04 - 1,16 (m, 1 H), 0,30 - 0,58 (m, 4 H)	
12	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoi)-N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 567,0 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,57 (d, J=7,79 Hz, 1 H), 7,42 - 8,02 (m, 7 H), 4,65 - 5,10 (m, 1 H), 4,33 - 4,58 (m, 1 H), 3,98 - 4,05 (m, 2 H), 3,85 - 3,92 (m, 2 H), 3,46 - 3,69 (m, 3 H),	A

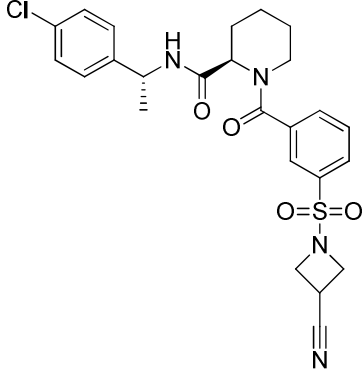
			2,18 - 2,30 (m, 1 H), 1,43 - 1,92 (m, 5 H), 0,54 - 0,96 (m, 3 H)	
13	 (2R)-1-(3-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonyl)fenil)carbonil)-N-((1R)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-2-piperidinacarboxamida	LCMS- APCI (NEG.) m/z: 547,1 (M-H)	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- d ₄) δ ppm 7,05 (s, 0 H), 6,41 - 6,57 (m, 2 H), 6,21 - 6,41 (m, 2 H), 6,00 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 2 H), 5,79 (s, 1 H), 3,78 (s, 1 H), 3,54 (s, 1 H), 2,63 (td, J = 2,2, 8,7 Hz, 2 H), 2,33 - 2,49 (m, 2 H), 1,90 - 2,13 (m, 2 H), 0,57 - 0,88	Q

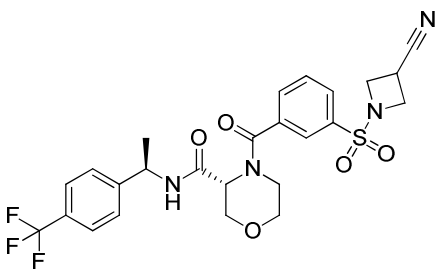
			(m, 1 H), 0,19 - 0,51 (m, 2 H), - 0,20 - 0,15 (m, 6 H).	
14	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-2-ciclopropil-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 582,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,19 - 8,72 (m, 1 H), 7,60 - 7,74 (m, 2 H), 7,41 - 7,58 (m, 2 H), 4,81 - 5,03 (m, 1 H), 4,32 - 4,49 (m, 1 H), 4,02 - 4,08 (m, 2 H), 3,90 - 3,97 (m, 2 H), 3,70 - 3,82 (m, 1 H), 3,26 - 3,44 (m, 1 H), 3,26 - 3,66 (m, 3	A

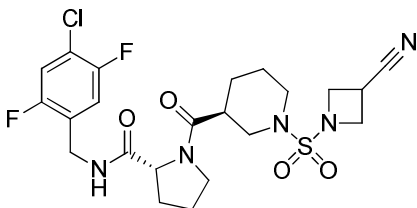
			H), 2,69 - 2,90 (m, 2 H), 2,58 - 2,67 (m, 1 H), 1,62 - 2,11 (m, 7 H), 1,28 - 1,58 (m, 3 H), 0,56 - 0,78 (m, 1 H), 0,28 - 0,48 (m, 2 H), -0,08 - 0,20 (m, 2 H)	
15	 (6R)-5-((3-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 547,1 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol- d₄) δ ppm 8,16 (s, 1 H), 8,00 (ddd, J = 1,6, 6,8, 8,8 Hz, 2 H), 7,79 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 4,79 (t, J = 7,6 Hz, 1 H),	Q

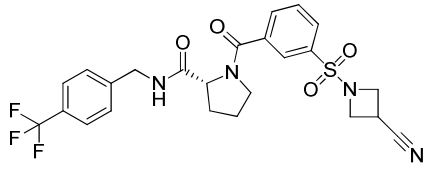
			4,61 (dd, $J = 5,0, 15,8$ Hz, 1 H), 4,42 – 4,56 (m, 1 H), 4,12 (td, $J = 2,9, 8,8$ Hz, 2 H), 3,88 – 3,94 (m, 2 H), 3,77 (d, $J = 10,1$ Hz, 1 H), 3,46 – 3,58 (m, 1 H), 2,15 (qd, $J = 7,5, 12,6$ Hz, 2 H), 0,50 – 0,68 (m, 4 H).	
16	 1-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-5-fluorofenil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 553,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,53 (d, $J=7,53$ Hz, 1 H), 7,57 – 7,89 (m, 5 H), 7,39 – 7,55 (m, 2 H), 5,00 (t, $J=7,01$ Hz, 1	C

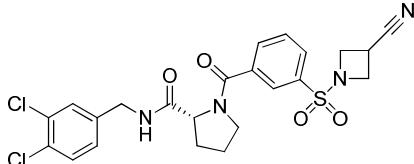
			H), 4,49 (dd, J=8,37, 5,26 Hz, 1 H), 3,91 - 4,11 (m, 5 H), 3,47 - 3,69 (m, 2 H), 2,19 - 2,28 (m, 1 H), 1,74 - 1,89 (m, 3 H), 1,10 - 1,43 (m, 3 H)	
17	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 556,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,17 - 8,72 (m, 1 H), 7,63 - 7,76 (m, 2 H), 7,44 - 7,54 (m, 2 H), 4,68 - 4,81 (m, 1 H), 4,33 - 4,41 (m, 1 H), 4,03 - 4,10 (m, 2 H), 3,90 - 3,99 (m, 2	A

			H), 3,76 - 3,85 (m, 1 H), 3,29 - 3,63 (m, 4 H), 2,70 - 2,88 (m, 2 H), 2,60 - 2,68 (m, 1 H), 1,61 - 2,16 (m, 8 H), 1,30 - 1,57 (m, 2 H), 0,76 - 0,95 (m, 3 H)	
18	 (2R)-N-((1R)-1-(4-clorofenil)etil)-1-((3-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)fenil)carbonil)-2-piperidinacarboxamida	LCMS- APCI (NEG.) m/z: 513,2 (M-H)	¹H RMN (400 MHz, Metanol- d₄) δ ppm 8,47 (s, 1 H), 7,84 - 8,02 (m, 4 H), 7,69 - 7,84 (m, 2 H), 7,33 (d, J = 4,6 Hz, 7 H), 5,23 (s, 1 H), 5,06 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,10 (td, J = 2,8, 8,9	Q

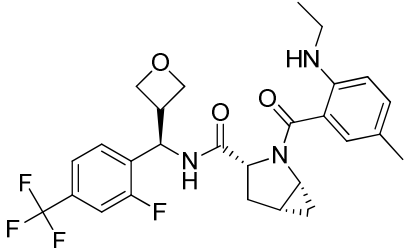
			Hz, 4 H), 3,78 - 3,98 (m, 4 H), 3,49 (s, 4 H), 2,12 - 2,34 (m, 2 H), 1,82 - 2,00 (m, 1 H), 1,61 - 1,82 (m, 4 H), 1,40 - 1,61 (m, 9 H).	
19	 (3R)-4-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-morfolinacarboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 551,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,52 - 8,73 (m, 1 H), 7,95 (s l, 1 H), 7,75 - 7,88 (m, 3 H), 7,70 (d l, J=8,04 Hz, 2 H), 7,54 (d l, J=6,62 Hz, 2 H), 5,05 (s l, 1 H), 4,20 - 4,44 (m, 2 H), 3,52 - 4,07 (m, 8	C

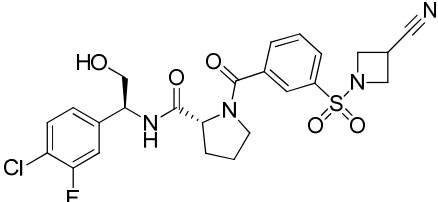
			H), 3,10 - 3,49 (m, 2 H), 1,32 - 1,48 (m, 3 H)	
20	 N-(4-cloro-2,5-difluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 530,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,32 - 8,69 (m, 1 H), 7,60 (dd, J=9,28, 6,29 Hz, 1 H), 7,24 - 7,37 (m, 1 H), 4,18 - 4,54 (m, 3 H), 3,99 - 4,09 (m, 2 H), 3,86 - 3,98 (m, 2 H), 3,75 - 3,83 (m, 1 H), 3,40 - 3,71 (m, 4 H), 2,62 - 2,87 (m, 3 H), 1,86 - 2,33	A

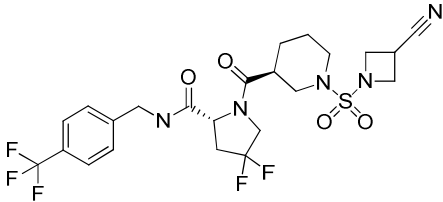
			(m, 4 H), 1,37 - 1,81 (m, 4 H)	
21	 1-(3-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS- APCI (NEG.) m/z: 519,1 (M-H)	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- d ₄) δ ppm 8,14 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,00 (dt, J = 2,3, 8,2 Hz, 2 H), 7,80 (dd, J = 6,7, 9,0 Hz, 1 H), 7,56 - 7,68 (m, 3 H), 7,52 - 7,58 (m, 2 H), 4,52 - 4,68 (m, 2 H), 4,46 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 4,11 (td, J = 2,5, 8,9 Hz, 2 H), 3,87 - 3,99	Q

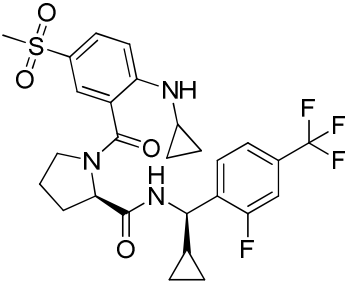
			(m, 3 H), 3,69 (dt, $J = 6,8, 10,4$ Hz, 1 H), 3,54 (dddd, $J = 5,2, 7,9, 15,3, 18,1$ Hz, 2 H), 2,33 - 2,44 (m, 1 H), 1,91 - 2,05 (m, 3 H).	
22	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(3,4-diclorobenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 521,0 (M+H) ⁺	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,98 - 8,03 (m, 1 H), 7,91 - 7,95 (m, 1 H), 7,80 - 7,85 (m, 1 H), 7,66 - 7,72 (m, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 2 H), 7,26 - 7,31 (m, 1 H), 7,14 (dd, $J=8,21, 1,94$	A

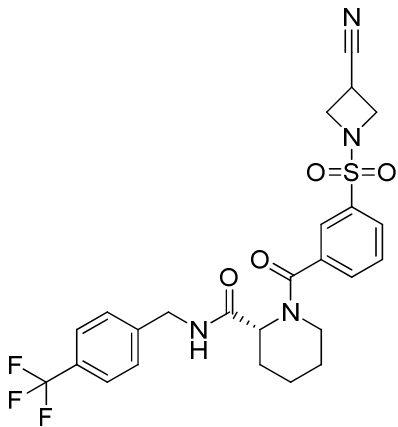
			Hz, 1 H), 4,75 (dd, J=7,57, 5,03 Hz, 1 H), 4,38 - 4,48 (m, 2 H), 4,11 - 4,17 (m, 2 H), 4,02 (dd, J=8,01, 6,71 Hz, 2 H), 3,57 - 3,67 (m, 1 H), 3,44 - 3,52 (m, 1 H), 3,31 - 3,42 (m, 1 H), 2,44 - 2,54 (m, 1 H), 2,06 - 2,20 (m, 2 H), 1,84 - 1,98 (m, 1 H)	

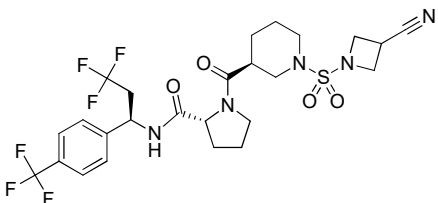
23	 (1R,3R,5R)-2-(2-(etilamino)-5-metilbenzoil)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 520,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,76 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 H), 7,70 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1 H), 7,54 – 7,65 (m, 2 H), 7,00 – 7,12 (m, 2 H), 6,57 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 5,49 (t, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1 H), 4,91 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 1 H), 4,66 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1 H), 4,52 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1 H), 4,42 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1 H), 4,23 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1 H), 3,00 – 3,14 (m, 3 H), 2,19 (s, 3	Q

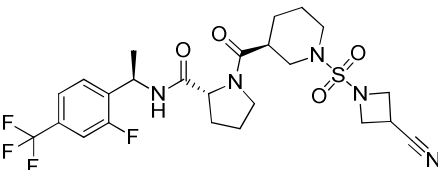
			H), 1,72 (dd, $J = 13,2$ Hz, 1 H), 1,56 (h, 1 H), 1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 0,93 (s, 1 H), 0,63 (q, $J = 5,9$ Hz, 1 H).	
24	 N-((1S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 535,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,21 - 8,57 (m, 1 H), 7,70 - 8,03 (m, 4 H), 7,23 - 7,44 (m, 3 H), 5,05 - 5,14 (m, 1 H), 4,52 - 4,60 (m, 1 H), 3,29 - 4,10 (m, 10 H), 2,16 - 2,31 (m, 1 H), 1,69 - 1,96 (m, 3 H)	A

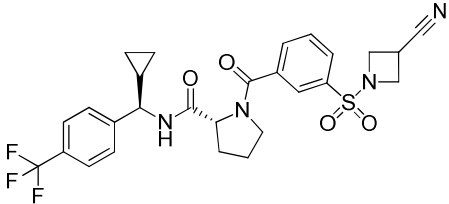
25	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-4,4-difluoro-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (NEG.) m/z: 562,2 (M-H)-	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,54 - 8,92 (m, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 2 H), 7,46 (d l, J=8,17 Hz, 2 H), 4,53 - 4,88 (m, 1 H), 4,31 - 4,49 (m, 2 H), 3,51 - 4,24 (m, 9 H), 2,74 - 3,03 (m, 3 H), 2,55 - 2,67 (m, 1 H), 2,32 - 2,43 (m, 1 H), 1,85 - 1,97 (m, 1 H), 1,71 (d ld, J=13,69, 3,18 Hz, 1 H), 1,31 - 1,55 (m, 2 H)	M

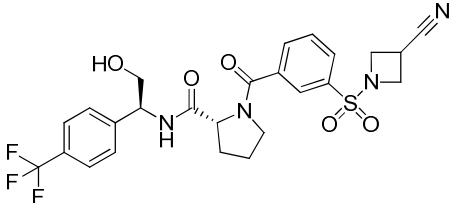
26	 1-(2-(ciclopropilamino)-5-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 568,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,95 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 7,62 – 7,77 (m, 3 H), 7,52 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1 H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 4,55 – 4,64 (m, 2 H), 3,16 – 3,26 (m, 2 H), 3,11 (s, 2 H), 2,17 – 2,29 (m, 2 H), 1,63 – 1,81 (m, 4 H), 1,17 – 1,28 (m, 2 H), 0,73 – 0,84 (m, 2 H), 0,57 – 0,64 (m, 1 H), 0,29 –	S

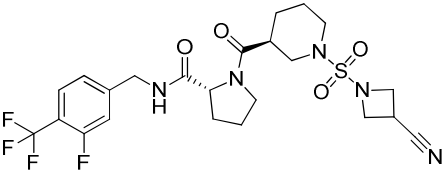
			0,52 (m, 5 H).	
27	 (2R)-1-((3-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-2-piperidinacarboxamida, (2S)-1-((3-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-2-piperidinacarboxamida	LCMS-APCI (NEG.) m/z: 533,2 (M-H)	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,46 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 4,13 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 3,93 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 6,1, 3,1 Hz, 2H), 3,83	Q

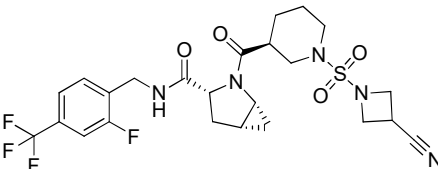
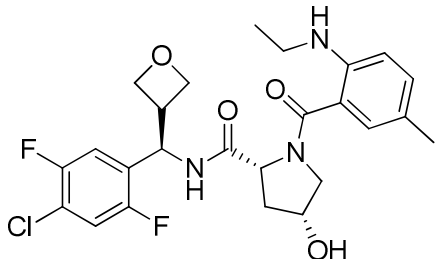
			(d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,75 - 3,60 (m, 1H), 3,37 - 3,16 (m, 1H), 2,22 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 1,71 (d, $J = 39,4$ Hz, 3H), 1,53 (d, $J = 3,6$ Hz, 0H), 1,58 - 1,45 (m, 2H).	
28	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-3,3,3-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 610,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,24 - 8,98 (m, 1 H), 7,66 - 7,81 (m, 2 H), 7,48 - 7,63 (m, 2 H), 5,16 - 5,31 (m, 1 H), 4,21 - 4,43 (m, 1 H), 4,03 - 4,14 (m, 2 H), 3,91 - 3,97 (m, 2	A

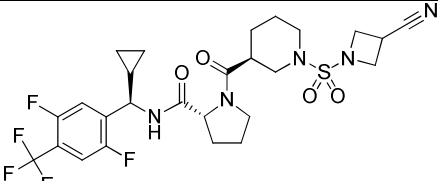
			H), 3,78 - 3,83 (m, 2 H), 3,30 - 3,63 (m, 4 H), 2,78 - 2,96 (m, 3 H), 2,59 - 2,68 (m, 1 H), 2,07 - 2,24 (m, 1 H), 1,58 - 1,97 (m, 5 H), 1,25 - 1,56 (m, 2 H)	
29	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 560,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,39 - 8,81 (m, 1 H), 7,49 - 7,67 (m, 3 H), 5,04 - 5,22 (m, 1 H), 4,27 - 4,53 (m, 1 H), 4,02 - 4,11 (m, 2 H), 3,90 - 3,98 (m, 2 H), 3,74 -	C

			3,86 (m, 1 H), 3,51 - 3,61 (m, 3 H), 3,32 - 3,41 (m, 1 H), 2,70 - 2,87 (m, 2 H), 2,15 - 2,35 (m, 1 H), 1,95 - 2,14 (m, 1 H), 1,63 - 1,93 (m, 5 H), 1,34 - 1,56 (m, 5 H)	
30	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-N-((R)-ciclopropil(4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 561,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,45 - 8,68 (m, 1 H), 7,37 - 8,03 (m, 8 H), 4,26 - 4,60 (m, 2 H), 3,95 - 4,07 (m, 2 H), 3,79 - 3,91 (m, 2 H), 3,43 - 3,71 (m, 3	A

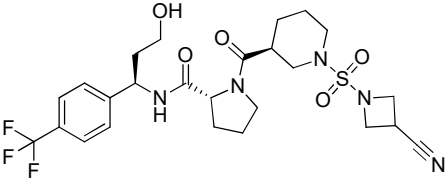
			H), 2,15 - 2,35 (m, 1 H), 1,65 - 1,95 (m, 3 H), -0,07 - 1,24 (m, 5 H)	
31	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoi)-N-((1S)-2-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 551,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,26 - 8,57 (m, 1 H), 7,42 - 8,02 (m, 8 H), 4,92 (q, J=6,31 Hz, 1 H), 4,57 (d ld, J=8,17, 4,80 Hz, 1 H), 3,26 - 4,07 (m, 10 H), 2,16 - 2,29 (m, 1 H), 1,64 - 1,96 (m, 3 H)	A

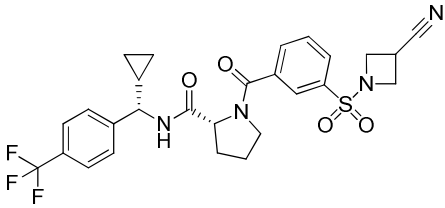
32	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 546,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,39 - 8,79 (m, 1 H), 7,68 - 7,79 (m, 1 H), 7,35 (d l, J=12,07 Hz, 1 H), 7,24 - 7,31 (m, 1 H), 4,25 - 4,55 (m, 3 H), 4,00 - 4,10 (m, 2 H), 3,88 - 3,98 (m, 2 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 3,35 - 3,70 (m, 4 H), 2,63 - 2,87 (m, 3 H), 1,36 - 2,16 (m, 8 H)	A

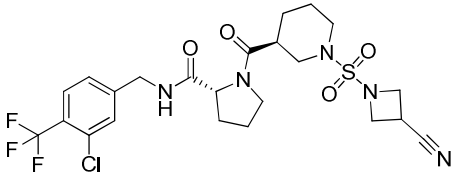
33	 (1R, 3R, 5R)-2-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-2-azabícclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 558,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,22 - 8,97 (m, 1 H), 7,31 - 7,74 (m, 3 H), 4,59 - 4,96 (m, 1 H), 4,19 - 4,59 (m, 2 H), 3,29 - 4,15 (m, 10 H), 2,57 - 3,00 (m, 3 H), 1,95 - 2,29 (m, 1 H), 1,00 - 1,95 (m, 5 H), 0,58 - 0,87 (m, 1 H)	C
34	 (4R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-1-(2-(etilamino)-5-	LCMS-APCI (POS.) m/z: 508,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,70 (s, 1 H), 7,60 - 7,72 (m, 1 H), 7,48 (dd, J = 6,3, 9,8 Hz, 1 H), 7,03	Q

	metilbenzoil)-4-hidróxi-D-prolinamida		(d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,55 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 5,45 (d, J = 26,1 Hz, 2 H), 5,13 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,32 - 4,55 (m, 3 H), 4,05 - 4,29 (m, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 3,15 - 3,27 (m, 1 H), 3,05 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,42 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 1,58 (s, 1 H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).	
35		LCMS-ESI (POS.)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,34 -	A

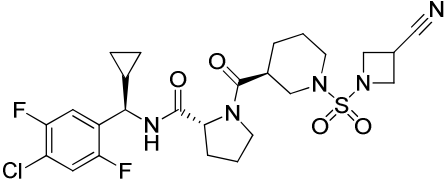
	1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida	m/z: 604,2 (M+H)⁺	8,94 (m, 1 H), 7,48 - 7,80 (m, 2 H), 4,31 - 4,57 (m, 2 H), 4,27 - 4,32 (m, 1 H), 4,01 - 4,07 (m, 2 H), 3,87 - 3,93 (m, 1 H), 3,73 - 3,82 (m, 1 H), 3,50 - 3,62 (m, 3 H), 3,26 - 3,46 (m, 1 H), 2,57 - 2,87 (m, 3 H), 2,00 - 2,29 (m, 1 H), 1,62 - 1,98 (m, 5 H), 1,35 - 1,58 (m, 2 H), 1,09 - 1,24 (m, 1 H), 0,27 - 0,62 (m, 4 H)	

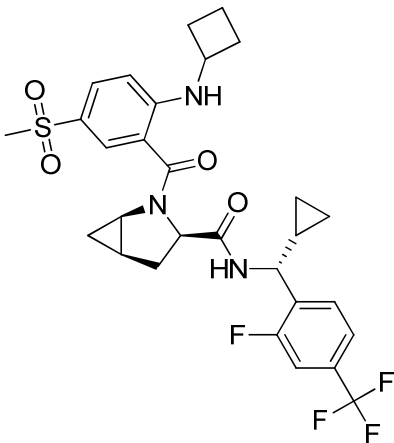
36	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-3-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 572,2 (M+H)⁺	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,58 - 7,68 (m, 2 H), 7,43 (d, J=8,19 Hz, 2 H), 7,35 - 7,40 (m, 1 H), 5,17 - 5,25 (m, 1 H), 4,47 (dd, J=7,93, 2,85 Hz, 1 H), 4,06 - 4,18 (m, 4 H), 3,57 - 3,83 (m, 6 H), 3,44 (tt, J=8,71, 6,53 Hz, 1 H), 3,00 (dd, J=12,70, 11,04 Hz, 1 H), 2,67 - 2,85 (m, 2 H), 2,14 - 2,32 (m, 2 H), 1,93 -	A

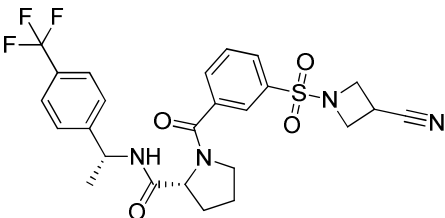
			2,14 (m, 4 H), 1,77 - 1,89 (m, 2 H), 1,53 - 1,75 (m, 3 H)	
37	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoi)l)-N-((S)-ciclopropil(4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 561,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,59 (d, J=8,04 Hz, 1 H), 7,20 - 8,00 (m, 8 H), 4,08 - 4,60 (m, 2 H), 3,98 - 4,04 (m, 1 H), 3,82 - 3,94 (m, 2 H), 3,77 - 4,05 (m, 1 H), 3,44 - 3,71 (m, 3 H), 2,23 - 2,37 (m, 1 H), 1,79 - 2,00 (m, 3 H), 1,07 - 1,23	A

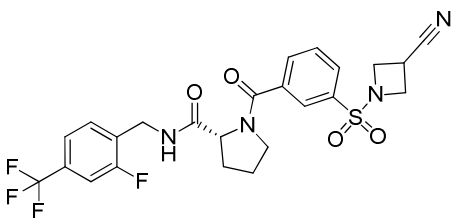
			(m, 1 H), 0,22 - 0,62 (m, 4 H)	
38	 N-(3-cloro-4-(trifluorometil)benzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 562,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,56 (t, J=5,86 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,24 (d, J=7,98 Hz, 1 H), 4,60 - 4,65 (m, 1 H), 4,56 (dd, J=15,70, 6,89 Hz, 1 H), 4,33 (dd, J=15,76, 5,29 Hz, 1 H), 4,06 - 4,17 (m, 4 H), 3,72 - 3,83	A

			(m, 2 H), 3,53 - 3,66 (m, 2 H), 3,43 (tt, J=8,69, 6,54 Hz, 1 H), 2,98 (dd, J=12,75, 10,99 Hz, 1 H), 2,65 - 2,83 (m, 2 H), 2,40 - 2,51 (m, 1 H), 2,12 - 2,28 (m, 1 H), 2,01 - 2,12 (m, 1 H), 1,77 - 1,99 (m, 3 H), 1,63 - 1,73 (m, 1 H), 1,48 - 1,59 (m, 1 H)	

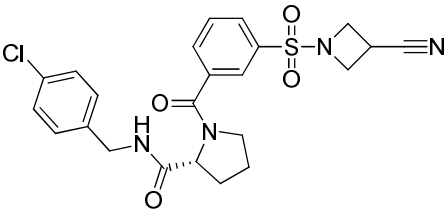
39	 N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 570,0 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,27 - 8,88 (m, 1 H), 7,34 - 7,65 (m, 2 H), 5,57 - 5,58 (m, 1 H), 4,43 - 4,50 (m, 1 H), 4,27 - 4,31 (m, 1 H), 4,01 - 4,06 (m, 2 H), 3,88 - 3,95 (m, 2 H), 3,72 - 3,81 (m, 1 H), 3,23 - 3,58 (m, 4 H), 2,77 - 2,84 (m, 1 H), 2,68 (s, 1 H), 2,18 - 2,34 (m, 1 H), 1,99 - 2,17 (m, 1 H), 1,64 - 1,93 (m, 5	A

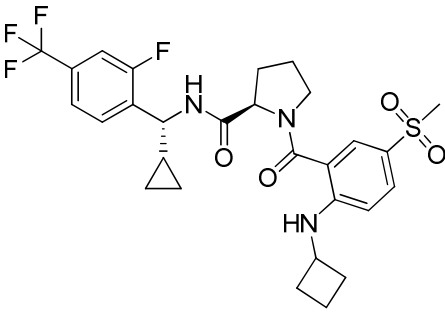
			H), 1,32 - 1,54 (m, 2 H), 1,06 - 1,19 (m, 1 H), 0,26 - 0,61 (m, 4 H)	
40	 (1R,3R,5R)-2-(2-(cyclobutylamino)-5-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 594,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,97 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 7,61 - 7,72 (m, 3 H), 7,01 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,65 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,94 - 5,03 (m, 1 H), 4,43 - 4,52 (m, 1 H), 3,89 - 4,01 (m, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 1,80 - 1,90 (m, 2 H), 1,69 (dt, J = 8,9, 16,9	S

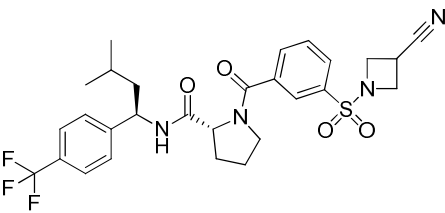
			Hz, 3 H), 1,52 – 1,62 (m, 2 H), 1,17 – 1,29 (m, 2 H), 0,67 – 0,76 (m, 1 H), 0,53 – 0,67 (m, 2 H), 0,24 – 0,53 (m, 4 H).	
41	 1-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS- APCI (NEG.) m/z: 533,2 (M-H)	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 8,11 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,94 – 8,05 (m, 2 H), 7,78 (q, J = 6,7, 7,3 Hz, 2 H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 5,10 (td, J = 4,9, 7,2 Hz, 1 H), 4,61 (dd, J = 5,9,	A

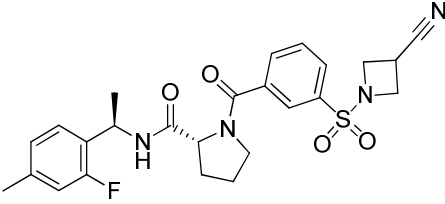
			8,2 Hz, 1 H), 4,11 (dd, J = 7,8, 9,6 Hz, 3 H), 3,88 - 3,99 (m, 3 H), 3,63 (dt, J = 6,8, 10,5 Hz, 1 H), 3,52 (dtd, J = 3,2, 6,4, 11,6 Hz, 2 H), 2,33 (tdt, J = 6,7, 11,9, 14,2 Hz, 1 H), 1,86 - 1,98 (m, 3 H), 1,52 (dd, J = 2,0, 7,1 Hz, 3 H).	
42	 1-(3-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metilazetidin-3-ol	LCMS-ESI (POS.) m/z: 539,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,99 - 8,05 (m, 1 H), 7,92 - 7,98 (m, 1 H), 7,81 - 7,86 (m, 1	A

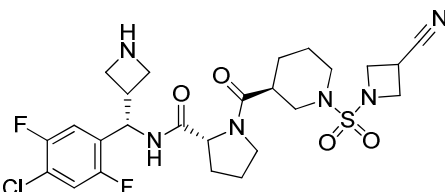
	(trifluorometil)benzil)- D-prolinamida	H), 7,68 - 7,76 (m, 1 H), 7,49 - 7,56 (m, 1 H), 7,37 - 7,45 (m, 1 H), 7,30 - 7,36 (m, 1 H), 7,26 - 7,27 (m, 1 H), 4,72 - 4,80 (m, 1 H), 4,51 - 4,63 (m, 2 H), 4,10 - 4,18 (m, 2 H), 3,99 - 4,07 (m, 2 H), 3,58 - 3,68 (m, 1 H), 3,44 - 3,54 (m, 1 H), 3,31 - 3,42 (m, 1 H), 2,38 - 2,49 (m, 1 H), 2,09 - 2,19 (m, 2	

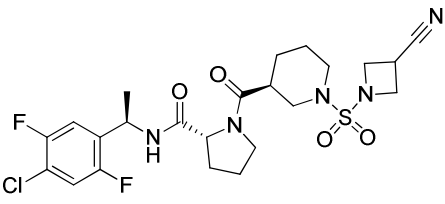
			H), 1,86 - 1,99 (m, 1 H)	
43	 N-(4-clorobenzil)-1-((3-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)fenil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS- APCI (NEG.) m/z: 485,1 (M-H)	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 8,13 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J = 1,8, 7,8 Hz, 2 H), 7,80 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,27 - 7,36 (m, 4 H), 4,55 - 4,67 (m, 1 H), 4,49 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 4,32 - 4,43 (m, 1 H), 4,11 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 3,93 (dt, J = 5,8, 8,6	A

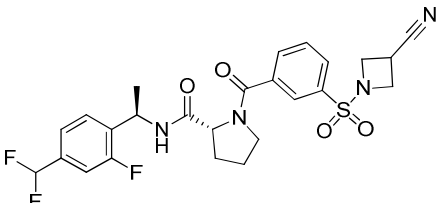
			Hz, 3 H), 3,53 (dddt, J = 4,5, 6,4, 10,9, 13,5 Hz, 2 H), 2,31 – 2,46 (m, 1 H), 1,99 – 2,06 (m, 2 H), 1,85 – 1,96 (m, 1 H).	
44	 1-(2-(ciclobutilamino)- 5- (metilsulfonil)benzoil)- N-((R)-ciclopropil(2- fluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-D-prolinamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 582,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,98 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,59 – 7,75 (m, 4 H), 7,50 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,66 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 4,53 – 4,66 (m, 3 H), 3,90 – 4,01 (m, 2 H), 3,10 (s, 2	S

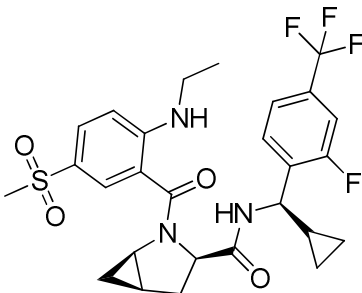
			H), 1,63 - 1,91 (m, 8 H), 1,19 - 1,29 (m, 2 H), 0,56 - 0,66 (m, 2 H), 0,40 - 0,54 (m, 3 H), 0,30 - 0,40 (m, 2 H).	
45	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benz oil)-N-((1R)-3-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)butil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 577,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,24 - 8,55 (m, 1 H), 7,35 - 8,02 (m, 8 H), 4,83 - 5,00 (m, 1 H), 4,35 - 4,50 (m, 1 H), 3,92 - 4,07 (m, 2 H), 3,78 - 3,90 (m, 2 H), 3,42 - 3,67 (m, 3 H), 1,04 - 2,26 (m, 7	A

			H), 0,63 - 0,97 (m, 6 H)	
46	 1-((3-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((1R)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 499,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,14 - 8,53 (m, 1 H), 7,69 - 8,01 (m, 4 H), 6,89 - 7,31 (m, 3 H), 4,80 - 5,18 (m, 1 H), 4,22 - 4,56 (m, 1 H), 3,94 - 4,10 (m, 2 H), 3,81 - 3,94 (m, 2 H), 3,41 - 3,70 (m, 3 H), 2,15 - 2,32 (m, 4 H), 1,70 - 1,91 (m, 3	A

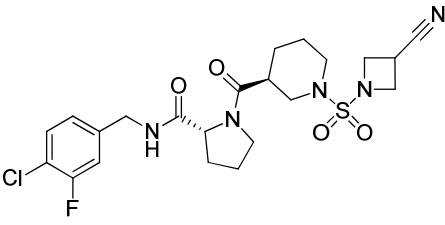
			H), 0,99 - 1,45 (m, 3 H)	
47	 N-((S)-3-azetidini(4-cloro-2,5-difluorofenil)metil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 585,2 (M+H) ⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,07 - 8,78 (m, 3 H), 5,21 (t l, J=8,43 Hz, 1 H), 4,16 - 4,50 (m, 1 H), 4,00 - 4,12 (m, 2 H), 3,88 - 4,00 (m, 2 H), 3,75 - 3,86 (m, 1 H), 3,50 - 3,68 (m, 4 H), 3,12 - 3,28 (m, 2 H), 2,73 - 3,01 (m, 3 H), 2,58 - 2,68 (m, 1	G

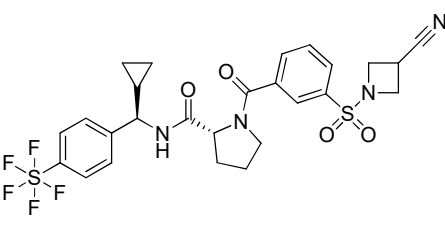
			H), 1,58 - 2,24 (m, 7 H), 0,70 - 1,55 (m, 4 H)	
48	 N-((1R)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)etil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 544,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,23 - 8,76 (m, 1 H), 7,24 - 7,67 (m, 2 H), 4,97 - 5,16 (m, 1 H), 4,21 - 4,57 (m, 1 H), 4,01 - 4,12 (m, 2 H), 3,88 - 3,99 (m, 2 H), 3,75 - 3,86 (m, 1 H), 3,49 - 3,69 (m, 3 H), 3,21 - 3,44 (m, 3 H), 2,70 - 2,90 (m, 2	A

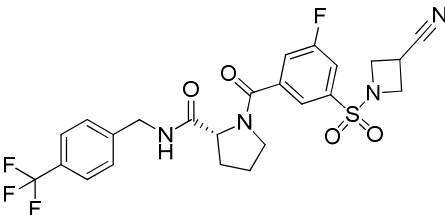
			H), 2,60 - 2,69 (m, 1 H), 2,03 - 2,38 (m, 1 H), 1,60 - 1,96 (m, 5 H), 1,27 - 1,59 (m, 5 H)	
49	 1-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 535,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,36 - 8,09 (m, 5 H), 7,30 - 7,35 (m, 1 H), 7,16 - 7,28 (m, 1 H), 7,13 - 7,28 (m, 1 H), 6,76 - 6,78 (m, 1 H), 6,50 - 6,77 (m, 1 H), 5,27 - 5,37 (m, 1 H), 4,67 - 4,77 (m, 1 H), 4,01 - 4,22 (m, 4	A

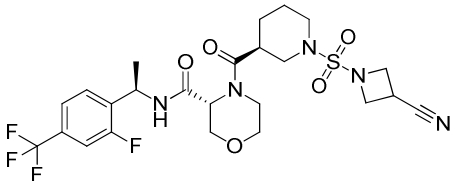
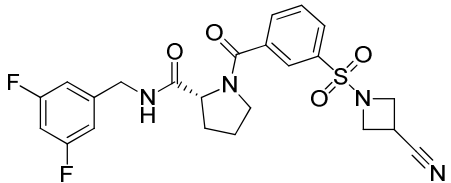
			H), 3,60 - 3,72 (m, 1 H), 3,44 - 3,55 (m, 1 H), 3,33 - 3,44 (m, 1 H), 2,26 - 2,40 (m, 1 H), 2,07 - 2,23 (m, 2 H), 1,86 - 1,99 (m, 1 H), 1,50 - 1,60 (m, 1 H), 1,34 - 1,42 (m, 1 H), 1,56 (d, J=7,01 Hz, 2 H)	
50	 (1R,3R,5R)-N-((R)- ciclopropil(2-fluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-2-(2-(etilamino)-5- (metilsulfonil)benzoil)-	LCMS- APCI (POS.) m/z: 568,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,88 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,60 - 7,74 (m, 3 H), 6,79 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,66 (t, J =	S

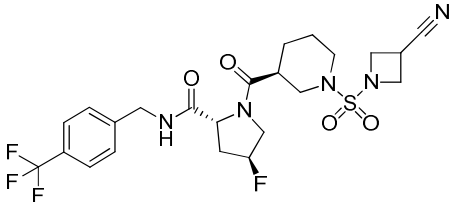
	2- azabicyclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida		5,0 Hz, 1 H), 4,93 – 5,02 (m, 1 H), 4,54 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 3,19 (dd, J = 5,3, 7,3 Hz, 2 H), 3,09 (s, 2 H), 1,79 (d, J = 13,9 Hz, 1 H), 1,53 – 1,63 (m, 1 H), 1,16 – 1,25 (m, 1 H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 0,73 – 0,82 (m, 1 H), 0,53 – 0,65 (m, 2 H), 0,29 – 0,53 (m, 3 H).	

51	 N-(4-cloro-3-fluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 512,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,29 - 8,77 (m, 1 H), 7,46 - 7,58 (m, 1 H), 7,20 - 7,33 (m, 1 H), 7,06 - 7,15 (m, 1 H), 4,17 - 4,53 (m, 3 H), 3,99 - 4,12 (m, 2 H), 3,86 - 3,99 (m, 2 H), 3,72 - 3,85 (m, 1 H), 3,24 - 3,70 (m, 4 H), 2,71 - 2,87 (m, 2 H), 2,58 - 2,70 (m, 1 H), 2,03 - 2,25 (m, 1 H), 1,66 - 1,99 (m, 5	A

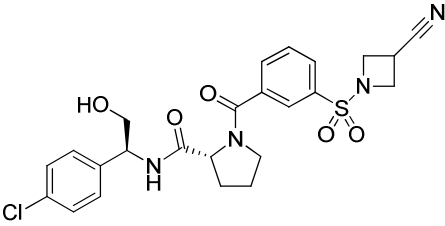
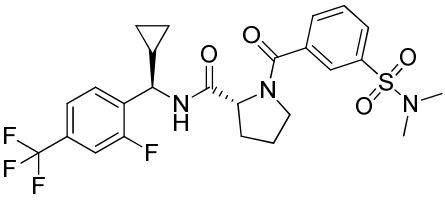
			H), 1,34 - 1,55 (m, 2 H)	
52	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoi)l)-N-((R)-ciclopropil(4-(pentafluoro-lambda~6~-sulfanil)fenil)metil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 619,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,46 - 8,79 (m, 1 H), 7,69 - 8,00 (m, 6 H), 7,42 - 7,62 (m, 2 H), 4,25 - 4,57 (m, 2 H), 3,96 - 4,05 (m, 2 H), 3,86 - 3,94 (m, 2 H), 3,57 (d, J=6,94, 5,77 Hz, 1 H), 3,42 - 3,54 (m, 2 H), 2,18 - 2,29 (m, 1 H), 1,67 -	A

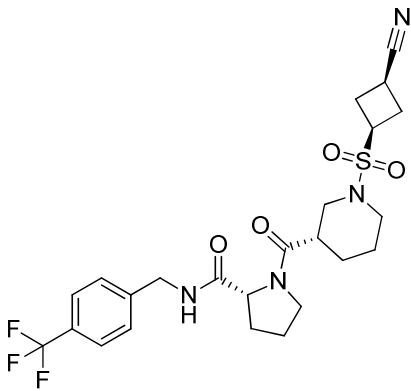
			1,87 (m, 3 H), 0,86 - 1,18 (m, 1 H), -0,10 - 0,55 (m, 4 H)	
53	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-5-fluorofenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 539,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,50 - 8,68 (m, 1 H), 7,56 - 7,94 (m, 4 H), 7,17 - 7,53 (m, 2 H), 4,32 - 4,55 (m, 3 H), 3,88 - 4,29 (m, 6 H), 3,45 - 3,72 (m, 2 H), 2,20 - 2,32 (m, 1 H), 1,77 - 1,98 (m, 3 H)	C

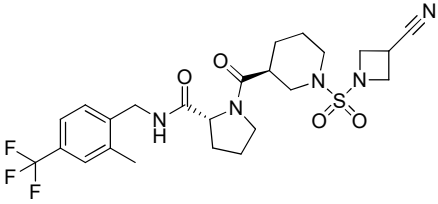
54	 (3R)-4-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-morfolinacarboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 598,2 (M+Na)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,52 - 8,72 (m, 1 H), 7,51 - 7,68 (m, 3 H), 5,06 - 5,28 (m, 1 H), 4,51 - 4,77 (m, 1 H), 4,24 - 4,47 (m, 1 H), 3,24 - 4,10 (m, 11 H), 2,68 - 2,98 (m, 3 H), 2,51 - 2,58 (m, 1 H), 1,76 - 1,92 (m, 1 H), 1,28 - 1,75 (m, 6 H)	C
55	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benz oil)-N-(3,5-	LCMS-ESI (POS.) m/z: 489,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,45 - 8,68 (m, 1 H), 7,63 - 8,05 (m, 4 H), 6,70 -	A

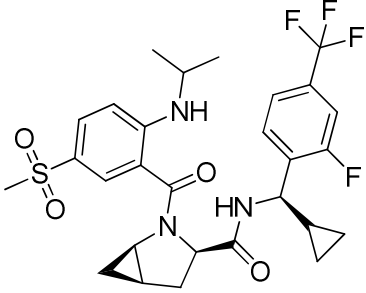
	difluorobenzil)-D-prolinamida		7,13 (m, 3 H), 4,10 - 4,56 (m, 3 H), 3,81 - 4,08 (m, 4 H), 3,44 - 3,69 (m, 3 H), 2,19 - 2,33 (m, 1 H), 1,77 - 1,97 (m, 3 H)	
56	 (4S)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-4-fluoro-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 546,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,59 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 5,26 - 5,43 (m, 1 H), 4,73 (t, J=7,79 Hz, 1 H), 4,52 - 4,59 (m, 1 H), 4,39 - 4,46 (m, 1 H), 4,07 -	M

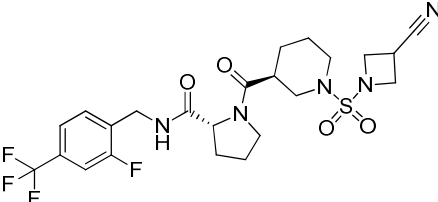
			4,15 (m, 4 H), 4,00 (d l, J=18,94, 12,98 Hz, 1 H), 3,78 (t l, J=12,85 Hz, 2 H), 3,57 - 3,72 (m, 1 H), 3,39 - 3,50 (m, 1 H), 2,88 - 2,97 (m, 1 H), 2,66 - 2,83 (m, 3 H), 2,34 - 2,44 (m, 1 H), 1,88 (d l, J=12,85 Hz, 1 H), 1,80 (d l, J=13,10 Hz, 1 H), 1,58 - 1,70 (m, 1 H), 1,50 - 1,58 (m, 1 H), 1,37 - 1,48 (m, 1 H)	

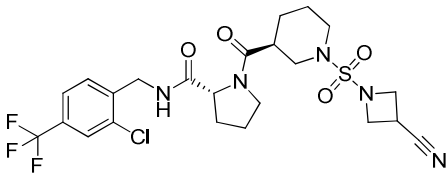
57	 N-((1S)-1-(4-clorofenil)-2-hidroxietil)-1-(3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)benz oil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 517,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,20 - 8,48 (m, 1 H), 7,20 - 8,03 (m, 8 H), 4,82 - 4,87 (m, 1 H), 4,56 (d 1 H), J=5,19 Hz, 4,30 - 4,36 (m, 1 H), 3,85 - 4,07 (m, 4 H), 3,31 - 3,72 (m, 5 H), 2,18 - 2,29 (m, 1 H), 1,62 - 1,92 (m, 3 H)	A
58	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)benz oil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 542,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,46 - 8,82 (m, 1 H), 7,43 - 7,97 (m, 7 H), 4,13 - 4,67 (m, 2 H), 3,41 -	A

	(dimetilsulfamoil)benzoi l)-D-prolinamida		3,65 (m, 2 H), 2,56 - 2,69 (m, 6 H), 2,16 - 2,33 (m, 1 H), 1,58 - 1,94 (m, 3 H), 1,14 - 1,30 (m, 1 H), -0,06 - 0,64 (m, 4 H)	
59	 1-(((3S)-1-((cis-3-cianociclobutil)sulfonyl)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 527,2 (M+H)+	¹H RMN (Metanol-<i>d</i>₄) δ: 7,74 - 7,59 (m, 2H), 7,59 - 7,42 (m, 2H), 4,70 - 4,52 (m, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 2H), 4,12 - 3,89 (m, 1H), 3,89 - 3,68 (m, 3H), 3,39 - 3,31 (m, 3H), 2,96 - 2,65 (m, 7H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,19 -	R

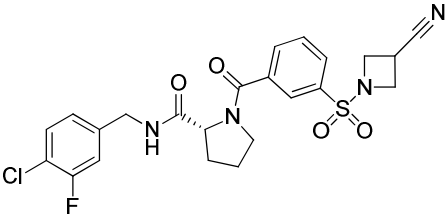
			1,88 (m, 4H), 1,90 - 1,76 (m, 1H), 1,72 - 1,49 (m, 2H)	
60	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-metil-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 542,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,28 (t, J=5,77 Hz, 1 H), 7,27 - 7,60 (m, 3 H), 4,20 - 4,56 (m, 3 H), 4,00 - 4,15 (m, 2 H), 3,87 - 3,98 (m, 2 H), 3,74 - 3,86 (m, 1 H), 3,42 - 3,73 (m, 4 H), 2,72 - 2,91 (m, 2 H), 2,59 - 2,71 (m, 1 H), 2,30 - 2,38 (m, 3	A

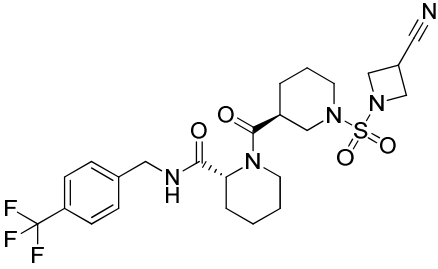
			H), 2,04 - 2,23 (m, 1 H), 1,64 - 2,01 (m, 5 H), 1,33 - 1,56 (m, 2 H)	
61	 (1R,3R,5R)-N-((R)- ciclopropil(2-fluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-2-(5- (metilsulfonil)-2-(2- propilamino)benzoil)-2- azabicciclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 582,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,91 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1 H), 7,55 - 7,74 (m, 4 H), 6,80 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1 H), 6,58 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1 H), 4,93 - 5,02 (m, 1 H), 4,50 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 H), 3,74 (q, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 1,83 (d, <i>J</i> = 14,1 Hz, 2 H), 1,50 - 1,62 (m, 2	S

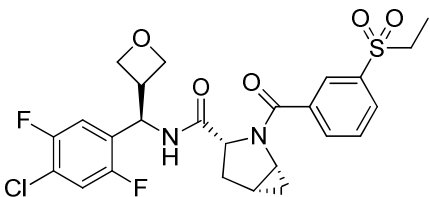
			H), 1,17 - 1,29 (m, 2 H), 1,11 (dd, J = 6,3, 14,4 Hz, 4 H), 0,69 - 0,77 (m, 1 H), 0,25 - 0,65 (m, 6 H).	
62	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 546,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,36 - 7,45 (m, 2 H), 7,29 - 7,34 (m, 1 H), 4,43 - 4,62 (m, 3 H), 4,04 - 4,15 (m, 4 H), 3,77 (d l, J=12,20 Hz, 2 H), 3,50 - 3,70 (m, 2 H), 3,37 - 3,48 (m, 1 H), 2,87 - 3,03 (m, 1 H),	C

			2,64 - 2,84 (m, 2 H), 2,41 (ddd, J=9,44, 6,52, 3,37 Hz, 1 H), 2,12 - 2,23 (m, 2 H), 2,04 (dddd, J=12,91, 9,76, 6,46, 6,29 Hz, 1 H), 1,78 - 1,97 (m, 3 H), 1,50 - 1,71 (m, 2 H)	
63	 N-(2-cloro-4-(trifluorometil)benzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 562,2 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,60 - 7,68 (m, 1 H), 7,43 - 7,58 (m, 3 H), 4,43 - 4,65 (m, 3 H), 4,06 - 4,18 (m, 4 H), 3,72 - 3,82 (m, 2	A

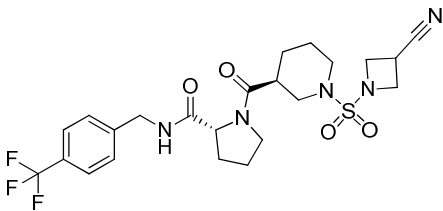
			H), 3,52 - 3,64 (m, 2 H), 3,43 (tt, J=8,71, 6,53 Hz, 1 H), 2,98 (dd, J=12,70, 11,04 Hz, 1 H), 2,65 - 2,83 (m, 2 H), 2,44 (ddt, J=12,21, 6,19, 3,03, 3,03 Hz, 1 H), 2,10 - 2,23 (m, 1 H), 1,99 - 2,10 (m, 1 H), 1,78 - 1,97 (m, 3 H), 1,62 - 1,75 (m, 1 H), 1,49 - 1,59 (m, 1 H)	

64	 N-(4-cloro-3-fluorobenzil)-1-((3-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)fenil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 505,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,63 (t, J=6,03 Hz, 1 H), 7,66 - 8,04 (m, 4 H), 7,51 (d, J=8,04 Hz, 1 H), 7,17 (s, 2 H), 4,28 - 4,54 (m, 3 H), 4,11 (d, J=17,00, 5,71 Hz, 1 H), 3,84 - 3,94 (m, 3 H), 3,57 - 3,71 (m, 2 H), 3,40 - 3,52 (m, 1 H), 2,18 - 2,34 (m, 1 H), 1,73 - 1,97 (m, 3 H)	A

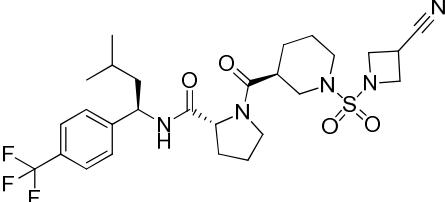
65	 (2R)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-2-piperidínacarboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 564,0 (M+Na)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,65 - 8,70* (m, 1 H), 8,38 (t l, J=6,23 Hz, 1 H), 7,69 (d l, J=8,17 Hz, 2 H), 7,42 - 7,49 (m, 2 H), 5,05 (d l, J=4,93 Hz, 1 H), 4,69 - 4,74* (m, 1 H), 4,29 - 4,42 (m, 2 H), 4,02 - 4,08 (m, 2 H), 3,89 - 3,95 (m, 2 H), 3,72 - 3,87 (m, 2 H), 3,50 - 3,65 (m, 2 H), 3,25 - 3,30 (m, 1 H), 2,60 - 2,96 (m, 3 H), 2,25 -	M

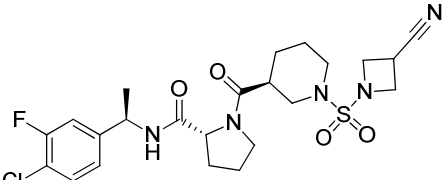
			2,32* (m, 1 H), 2,14 (dld, J=13,56, 2,66 Hz, 1 H), 1,48 - 1,89 (m, 6 H), 1,17 - 1,46 (m, 3 H). 0 espectro aparece como mistura 2:1 de rotâmeros, *denota picos de rotâmeros mínimos resolvidos.	
66	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-(etilsulfonyl)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 539,1 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,34 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,13 (dt, J = 1,3, 7,7 Hz, 1 H), 8,07 (ddd, J = 1,1, 1,9, 7,9 Hz, 1 H), 7,79 (t, J =	A

			7,8 Hz, 1 H), 7,39 (dd, $J =$ 6,1, 9,4 Hz, 1 H), 7,27 (dd, $J = 6,3,$ 9,4 Hz, 1 H), 5,57 (d, $J =$ 10,2 Hz, 1 H), 4,99 (dd, $J = 4,3, 11,4$ Hz, 1 H), 4,84 (dd, $J =$ 6,5, 7,6 Hz, 1 H), 4,67 (dd, $J = 6,4,$ 7,8 Hz, 1 H), 4,60 (t, $J =$ 6,2 Hz, 1 H), 4,38 (t, $J =$ 0,8, 12,5 Hz, 1 H), 3,51 (dddd, $J =$ 5,0, 6,3, 7,8, 16,6 Hz, 1 H), 3,37 (s, 2 H), 3,24 – 3,32 (m, 3 H), 2,67 (dddd, J	

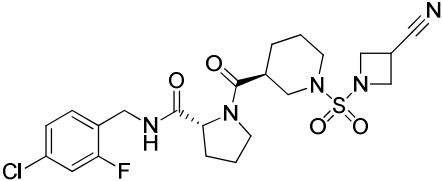
			= 1,1, 6,5, 11,7, 13,3 Hz, 1 H), 1,90 (dd, J = 4,2, 13,5 Hz, 1 H), 1,76 - 1,85 (m, 1 H), 1,22 - 1,31 (m, 4 H), 0,90 (dtd, J = 1,1, 5,7, 9,0 Hz, 1 H).	
67	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 528,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,72* (t, J=5,81 Hz, 1 H), 8,36 (t, J=6,07 Hz, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 2 H), 7,45 (d, J=7,85 Hz, 2 H), 4,28 - 4,50 (m, 3 H), 4,03 - 4,10 (m, 2 H), 3,90 -	M

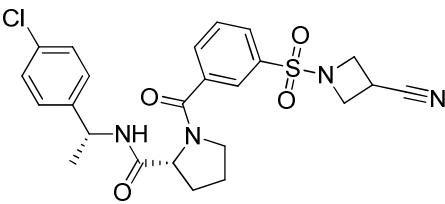
			3,98 (m, 2 H), 3,75 - 3,83 (m, 1 H), 3,34 - 3,68 (m, 4 H), 2,73 - 2,87 (m, 2 H), 2,64 - 2,70 (m, 1 H), 2,28 - 2,35* (m, 1 H), 2,18 - 2,26* (m, 1 H), 2,05 - 2,15 (m, 1 H), 1,68 - 1,98 (m, 5 H), 1,37 - 1,54 (m, 2 H). 0 espectro aparece como mistura 2:1 de rotâmeros, *denota picos de rotâmeros mínimos resolvidos.	

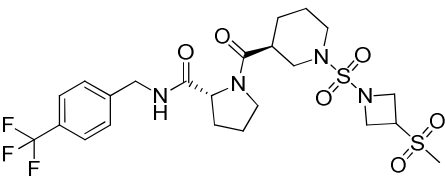
68	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-3-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)butil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 584,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,12 - 8,75 (m, 1 H), 7,60 - 7,75 (m, 2 H), 7,42 - 7,56 (m, 2 H), 4,82 - 4,97 (m, 1 H), 4,30 - 4,43 (m, 1 H), 4,02 - 4,10 (m, 2 H), 3,91 - 3,98 (m, 2 H), 3,75 - 3,84 (m, 1 H), 3,32 - 3,63 (m, 4 H), 2,87 (s, 2 H), 2,02 - 2,22 (m, 1 H), 1,30 - 1,92 (m, 11 H), 0,80 - 0,95 (m, 6 H)	A

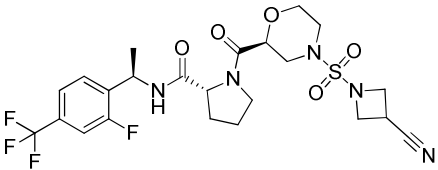
69	 N-((1R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 526,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,64* (d, J=7,66 Hz, 1 H), 8,19 - 8,27 (m, 1 H), 7,48 - 7,56 (m, 1 H), 7,29 (d l, J=11,16 Hz, 1 H), 7,11 - 7,16 (m, 1 H), 4,83 - 4,94 (m, 1 H), 4,41 - 4,49* (m, 1 H), 4,19 - 4,28 (m, 1 H), 4,02 - 4,09 (m, 2 H), 3,90 - 3,98 (m, 2 H), 3,76 - 3,84 (m, 1 H), 3,29 - 3,64 (m, 4 H), 2,74 - 2,84 (m, 2	C

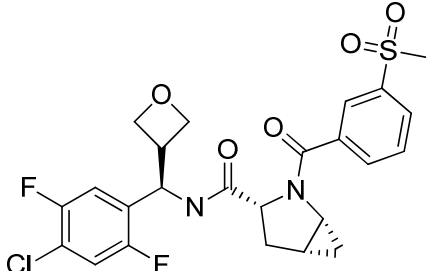
			H), 2,61 - 2,68 (m, 1 H), 2,26 - 2,35* (m, 1 H), 2,16 - 2,26* (m, 1 H), 2,02 - 2,15 (m, 1 H), 1,64 - 1,91 (m, 5 H), 1,37 - 1,54 (m, 2 H), 1,34 - 1,37* (m, 3 H), 1,30 - 1,34 (m, 3 H). 0 espectro aparece como mistura 3:1 de rotâmeros, *denota picos de rotâmeros mínimos resolvidos.	

70	 N-(4-cloro-2-fluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 512,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,28 - 7,38 (m, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 1 H), 7,04 - 7,13 (m, 2 H), 4,56 (dd, J=8,04, 1,95 Hz, 1 H), 4,35 - 4,46 (m, 2 H), 4,06 - 4,14 (m, 4 H), 3,69 - 3,79 (m, 2 H), 3,51 - 3,62 (m, 2 H), 3,39 - 3,47 (m, 1 H), 2,89 - 3,01 (m, 1 H), 2,65 - 2,80 (m, 2 H), 2,35 - 2,46 (m, 1 H), 2,09 - 2,27	A

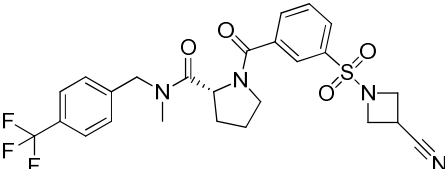
			(m, 1 H), 1,98 - 2,07 (m, 1 H), 1,77 - 1,95 (m, 3 H), 1,49 - 1,71 (m, 2 H)	
71	 N-((1R)-1-(4-clorofenil)etil)-1-((3-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)fenil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS- APCI (NEG.) m/z: 499,1 (M-H)	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,05 - 8,18 (m, 1 H), 7,92 - 8,04 (m, 2 H), 7,74 - 7,80 (m, 1 H), 7,32 (s, 4 H), 5,02 (td, <i>J</i> = 5,9, 8,3, 9,4 Hz, 1 H), 4,58 (dd, <i>J</i> = 5,8, 8,3 Hz, 1 H), 4,07 - 4,13 (m, 2 H), 3,90 - 3,96 (m, 2 H), 3,47 - 3,58 (m, 2 H), 2,26 - 2,37	A

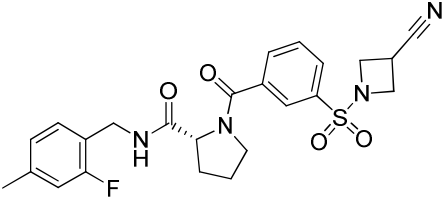
			(m, 1 H), 1,85 - 1,99 (m, 3 H), 1,49 (d, J = 7,1 Hz, 3 H).	
72	 1-(((3S)-1-((3-(metilsulfonil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 581,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,57 (d l, J=8,04 Hz, 2 H), 7,44 (s l, 1 H), 7,35 (d, J=8,04 Hz, 2 H), 4,60 (d l, J=6,49 Hz, 1 H), 4,37 - 4,55 (m, 2 H), 4,12 - 4,26 (m, 5 H), 3,89 - 3,98 (m, 1 H), 3,78 (d l, J=12,46 Hz, 3 H), 3,54 - 3,64 (m, 2 H),	M

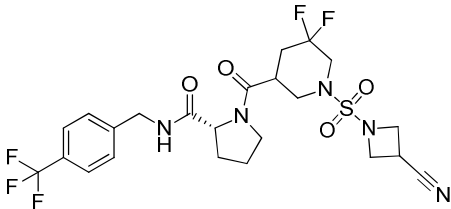
			2,91 - 3,05 (m, 4 H), 2,66 - 2,89 (m, 2 H), 2,45 (ddd, J=9,28, 6,29, 3,37 Hz, 2 H), 2,09 - 2,27 (m, 1 H), 1,99 - 2,09 (m, 1 H), 1,74 - 1,96 (m, 3 H), 1,45 - 1,72 (m, 4 H)	
73	 1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-morfolínil)carbonil)-N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 562,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,54 - 8,80 (m, 1 H), 7,51 - 7,66 (m, 3 H), 5,03 - 5,23 (m, 1 H), 4,22 - 4,37 (m, 1 H), 4,08 - 4,16 (m, 2 H), 3,99 (td, J=8,14, 6,16	C

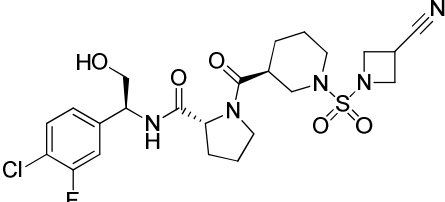
			Hz, 2 H), 3,88 - 3,95 (m, 1 H), 3,77 - 3,86 (m, 1 H), 3,25 - 3,64 (m, 5 H), 2,89 - 3,11 (m, 2 H), 2,03 - 2,28 (m, 2 H), 1,58 - 1,90 (m, 3 H), 1,34 - 1,43 (m, 3 H)	
74	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanyl)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 525,1 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ ppm 8,39 (t, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 8,09 - 8,15 (m, 2 H), 7,79 (t, 1 H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 6,1, 9,4 Hz, 1 H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 6,3, 9,4 Hz, 1 H), 5,57	A

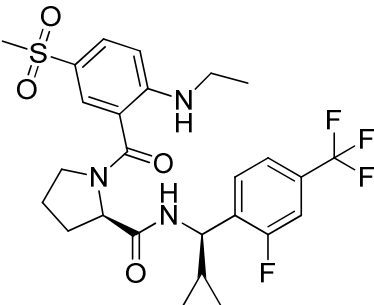
			(d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 4,99 (dd, $J = 4,2, 11,4$ Hz, 1 H), 4,84 (dd, $J = 6,5, 7,6$ Hz, 1 H), 4,67 (dd, $J = 6,5, 7,8$ Hz, 1 H), 4,60 (t, $J = 6,2$ Hz, 1 H), 4,38 (t, 1 H), 3,46 – 3,56 (m, 1 H), 3,37 (s, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 2,67 (dddd, $J = 1,1, 6,5, 11,7, 13,5$ Hz, 1 H), 1,91 (dd, 1 H), 1,76 – 1,85 (m, 1 H), 1,27 (td, $J = 2,6, 5,3$ Hz, 1 H), 0,91 (dtd, J	

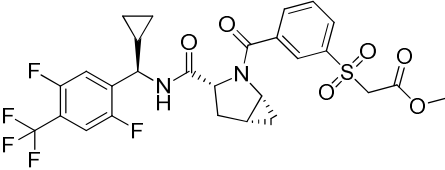
			= 1,1, 5,7, 9,0 Hz, 1 H).	
75	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-metil-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 535,2 (M+Na)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,36 - 8,24 (m, 8 H), 4,77 - 5,12 (m, 2 H), 4,46 - 4,73 (m, 1 H), 3,98 - 4,17 (m, 4 H), 3,70 - 3,85 (m, 1 H), 3,45 - 3,64 (m, 1 H), 3,26 - 3,42 (m, 1 H), 3,15 (s, 2 H), 3,03 (s, 1 H), 1,76 - 2,49 (m, 4 H)	C

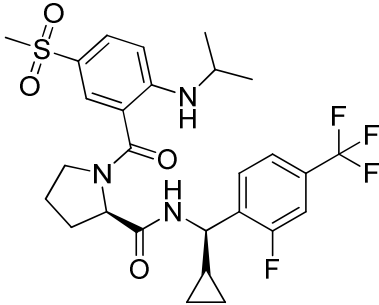
76	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-metilbenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 485,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,03 - 8,09 (m, 1 H), 8,00 - 8,09 (m, 1 H), 7,96 - 8,03 (m, 1 H), 7,95 - 8,00 (m, 1 H), 7,84 - 7,93 (m, 1 H), 7,68 - 7,79 (m, 1 H), 7,21 - 7,29 (m, 1 H), 7,03 - 7,12 (m, 1 H), 6,88 - 7,01 (m, 2 H), 4,69 - 4,82 (m, 1 H), 4,47 - 4,61 (m, 2 H), 4,12 - 4,22 (m, 2 H), 4,03 - 4,11 (m, 2	A

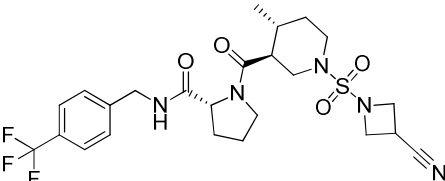
			H), 3,58 - 3,73 (m, 1 H), 3,45 - 3,56 (m, 1 H), 3,31 - 3,45 (m, 1 H), 2,32 - 2,50 (m, 4 H), 2,11 - 2,24 (m, 2 H), 1,87 - 2,00 (m, 1 H)	
77	 1-((-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-5,5-difluoro-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 564,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,60 (t, J=7,27 Hz, 2 H), 7,28 - 7,42 (m, 2 H), 7,09 (d l, J=5,71 Hz, 1 H), 4,40 - 4,56 (m, 3 H), 4,00 - 4,19 (m, 6 H), 3,83 (d l, J=12,98 Hz, 1 H),	M

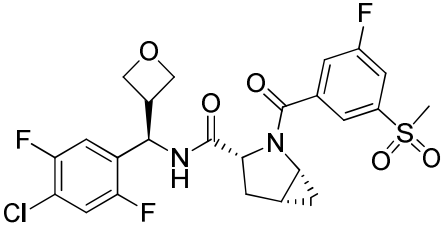
			3,55 - 3,76 (m, 3 H), 3,31 - 3,50 (m, 1 H), 2,94 - 3,14 (m, 3 H), 2,82 - 2,94 (m, 1 H), 1,89 - 2,54 (m, 6 H)	
78	 N-((1S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxiethyl)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 542,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,14 - 8,67 (m, 1 H), 7,17 - 7,53 (m, 3 H), 4,97 - 5,10 (m, 1 H), 4,24 - 4,56 (m, 1 H), 3,98 - 4,12 (m, 2 H), 3,89 - 3,98 (m, 2 H), 3,74 - 3,86 (m, 1 H), 3,27 - 3,67 (m, 6 H), 2,55 -	A

			2,89 (m, 3 H), 1,21 - 2,33 (m, 9 H)	
79	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-(etilamino)-5-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 556,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,92 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1 H), 7,61 - 7,75 (m, 3 H), 7,53 (s, 1 H), 6,78 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1 H), 6,61 (t, 1 H), 4,56 - 4,64 (m, 2 H), 3,13 - 3,31 (m, 5 H), 3,10 (s, 2 H), 2,19 - 2,30 (m, 2 H), 1,73 (s, 3 H), 1,19 - 1,28 (m, 1 H), 1,14 (t,	S

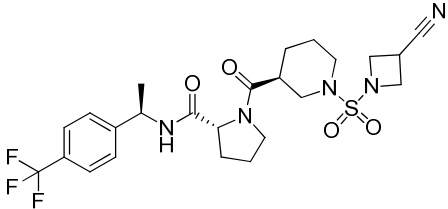
			$J = 7,1 \text{ Hz}, 3 \text{ H}), 0,56 - 0,65 \text{ (m, 1 H)}, 0,44 - 0,52 \text{ (m, 1 H)}, 0,32 - 0,43 \text{ (m, 2 H)}.$	
80	 ((3-(((1R,3R,5R)-3-(((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)methyl)carbamoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexan-2-il)carbonil)fenil)sulfonil)acetato de metila	LCMS-ESI (POS.) m/z: 601,2 (M+H)+	$^1\text{H RMN (500 MHz, DMSO-d}_6\text{)}$ δ ppm 8,35 - 8,79 (m, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,94 - 8,10 (m, 2 H), 7,65 - 7,87 (m, 2 H), 7,36 - 7,64 (m, 1 H), 4,47 - 5,06 (m, 4 H), 3,52 - 4,19 (m, 3 H), 3,23 (td, $J=6,16, 2,47 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 2,52 - 2,76 (m, 1 H), 1,51 - 1,83	C

			(m, 2 H), 1,06 - 1,40 (m, 6 H), - 0,24 - 0,98 (m, 7 H)	
81	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(5-(metilsulfonyl)-2-(2-propanilamino)benzoyl)-D-prolinamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 570,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ ppm 7,76 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,9 Hz, 1 H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 2,2 Hz, 2 H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 H), 7,45 (d, <i>J</i> = 10,6 Hz, 1 H), 6,85 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1 H), 4,68 - 4,73 (m, 1 H), 4,60 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 3,80 (p, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1 H), 3,39 - 3,56 (m, 2 H), 3,07 (s,	S

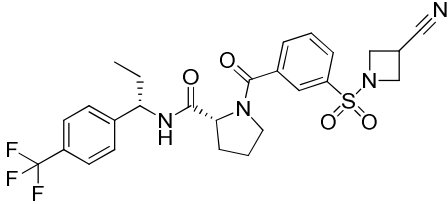
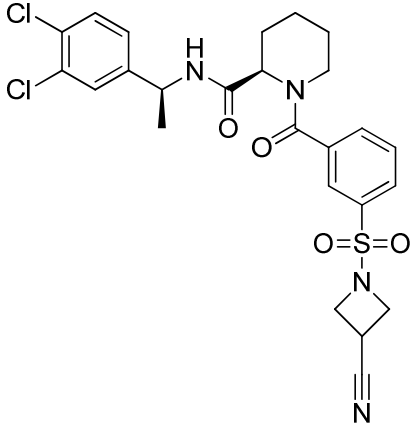
			3 H), 2,37 (q, J = 7,2 Hz, 1 H), 1,88 (s, 3 H), 1,31 (s, 3 H), 1,23 (dd, J = 6,3, 11,6 Hz, 5 H), 0,84 - 0,96 (m, 1 H), 0,67 - 0,75 (m, 1 H), 0,51 - 0,62 (m, 2 H), 0,41 - 0,49 (m, 1 H).	
82	 1-(((3S,4R)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-4-metil-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 542,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,51-7,65 (m, 2H), 7,32-7,47 (m, 3H), 4,55-4,69 (m, 1H), 4,36-4,55 (m, 2H), 4,02-4,19 (m, 4H), 3,53-3,63 (m,	M

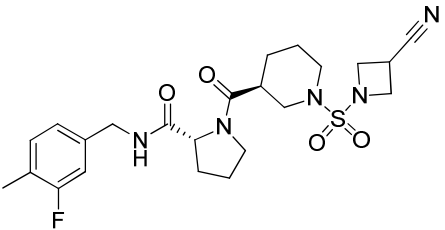
			2H), 3,35-3,53 (m, 3H), 3,23-3,35 (m, 1H), 3,00-3,14 (m, 1H), 2,79-2,93 (m, 1H), 2,37-2,51 (m, 1H), 2,12-2,30 (m, 2H), 1,63-2,10 (m, 4H), 0,70-0,98 (m, 3H)	
83	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-fluoro-5-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 543,1 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,67 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 H), 8,04 (t, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1 H), 7,98 (ddd, <i>J</i> = 1,5, 2,5, 8,0 Hz, 1 H), 7,77 - 7,85 (m, 1 H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 6,2, 9,5 Hz, 1 H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 6,3,	Q

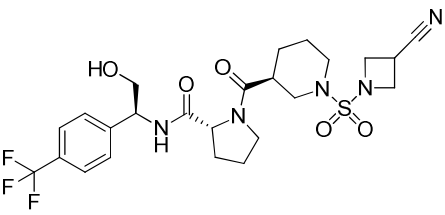
			9,7 Hz, 1 H), 5,41 (t, $J =$ 9,0 Hz, 1 H), 4,87 (dd, $J =$ 3,7, 11,4 Hz, 1 H), 4,63 (dd, $J = 6,3,$ 7,7 Hz, 1 H), 4,51 (dd, $J =$ 6,3, 7,8 Hz, 1 H), 4,37 (t, $J = 6,2$ Hz, 1 H), 4,20 (t, $J =$ 6,2 Hz, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 2,57 (dt, $J = 6,0, 11,8$ Hz, 1 H), 1,65 – 1,82 (m, 2 H), 1,16 (td, $J =$ 2,6, 5,1 Hz, 1 H), 0,68 – 0,85 (m, 1 H).	

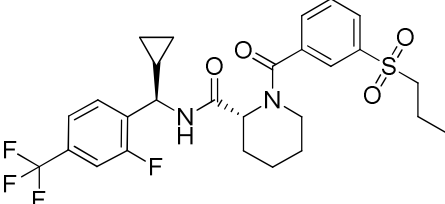
84	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 542,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,71* (d, J=7,01 Hz, 1 H), 8,34 (d, J=7,91 Hz, 1 H), 7,65 - 7,72 (m, 2 H), 7,49 (t, J=7,22 Hz, 2 H), 4,89 - 5,01 (m, 1 H), 4,42 - 4,50* (m, 1 H), 4,23 - 4,33 (m, 1 H), 4,02 - 4,09 (m, 2 H), 3,90 - 3,96 (m, 2 H), 3,75 - 3,85 (m, 1 H), 3,50 - 3,62 (m, 3 H), 3,28 - 3,42 (m, 1 H), 2,73 - 2,86 (m, 2	C

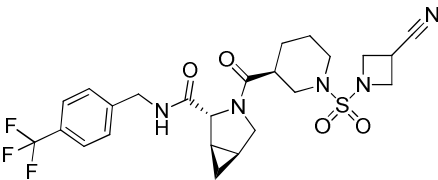
			H), 2,61 - 2,67 (m, 1 H), 2,26 - 2,35* (m, 1 H), 2,16 - 2,26* (m, 1 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 1,65 - 1,91 (m, 5 H), 1,39 - 1,54 (m, 2 H), 1,33 - 1,39 (m, 3 H). 0 espectro aparece como mistura 2:1 de rotâmeros, *denota picos de rotâmeros mínimos resolvidos.	

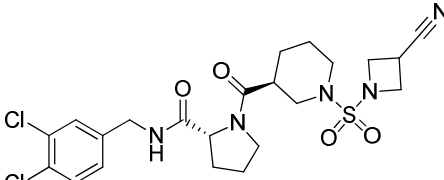
85	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoi)l)-N-((1S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 549,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,25 - 8,49 (m, 1 H), 7,15 - 8,00 (m, 8 H), 4,57 - 4,85 (m, 1 H), 4,42 (s, 1 H), 3,80 - 4,05 (m, 4 H), 3,57 - 3,68 (m, 2 H), 3,45 - 3,54 (m, 1 H), 2,21 - 2,34 (m, 1 H), 1,59 - 1,96 (m, 5 H), 0,74 - 0,95 (m, 3 H)	A
86		LCMS-APCI (NEG.) m/z: 547,1 (M-H)	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 7,85 - 8,01 (m, 2 H), 7,73 - 7,83 (m, 0 H), 7,41 - 7,59 (m, 2 H)	Q

	(2R)-1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((1S)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-2-piperidinacarboxamida		H), 7,28 (s, 1 H), 5,21 (s, 1 H), 5,01 (qd, $J = 2,1, 7,2$ Hz, 1 H), 4,01 - 4,17 (m, 2 H), 3,82 - 3,97 (m, 2 H), 3,39 - 3,62 (m, 2 H), 3,34 (s, 1 H), 2,21 (s, 1 H), 1,90 (s, 1 H), 1,61 - 1,81 (m, 2 H), 1,52 - 1,61 (m, 1 H), 1,47 (d, $J = 7,1$ Hz, 3 H).	
87	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3-(4-fluorofenil)etil)-2-piperidinacarboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 504,2 (M+H) ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,19 - 8,67 (m, 1 H), 7,15 - 7,27 (m, 1 H), 6,89 -	A

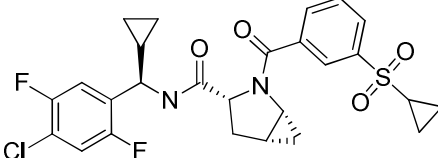
	(3-fluoro-4-metilbenzil)-D-prolinamida		7,04 (m, 2 H), 4,16 - 4,51 (m, 3 H), 3,99 - 4,12 (m, 2 H), 3,85 - 3,98 (m, 2 H), 3,73 - 3,83 (m, 1 H), 3,41 - 3,71 (m, 4 H), 2,61 - 2,89 (m, 3 H), 2,04 - 2,34 (m, 4 H), 1,65 - 1,99 (m, 5 H), 1,34 - 1,56 (m, 2 H)	
88	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-2-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 558,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,15 - 8,71 (m, 1 H), 7,44 - 7,74 (m, 4 H), 4,83 - 4,92 (m, 1 H), 4,35 (d, J=8,56,	A

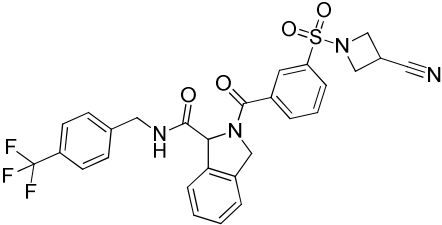
			4,02 Hz, 1 H), 4,03 - 4,11 (m, 2 H), 3,90 - 3,98 (m, 2 H), 3,76 - 3,86 (m, 1 H), 3,31 - 3,68 (m, 6 H), 2,73 - 2,89 (m, 2 H), 2,61 - 2,68 (m, 1 H), 1,62 - 2,37 (m, 7 H), 1,34 - 1,56 (m, 2 H)	
89	 (2R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(propilsulfonil)benzoil)-2-piperidinacarboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 577,2 (M+Na)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,30 - 8,08 (m, 9 H), 7,13 (d 1, J=7,01 Hz, 1 H), 5,19 - 5,32 (m, 1 H), 4,57 (t 1, J=8,04 Hz, 1 H), 3,59 (d	C

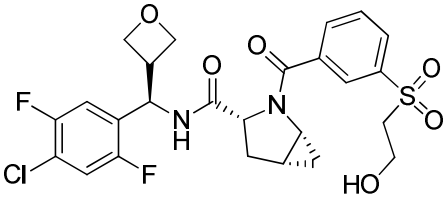
			l, J=12,98 Hz, 1 H), 3,11 - 3,34 (m, 2 H), 2,06 - 2,49 (m, 6 H), 1,50 - 1,95 (m, 6 H), 1,18 - 1,43 (m, 9 H), 0,35 - 0,74 (m, 5 H)	
90	 (1R,2R,5S)-3-(((3S)-1- ((3-ciano-1- azetidínil)sulfonil)-3- piperidínil)carbonil)-N- (4- (trifluorometil)benzil)- 3- azabíciclo[3.1.0]hexano- 2-carboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 540,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHZ, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,54 - 7,69 (m, 2 H), 7,32 - 7,47 (m, 2 H), 7,00 - 7,19 (m, 1 H), 4,57 - 4,65 (m, 1 H), 4,48 - 4,60 (m, 1 H), 4,34 - 4,46 (m, 1 H), 4,33 - 4,68 (m, 1	C

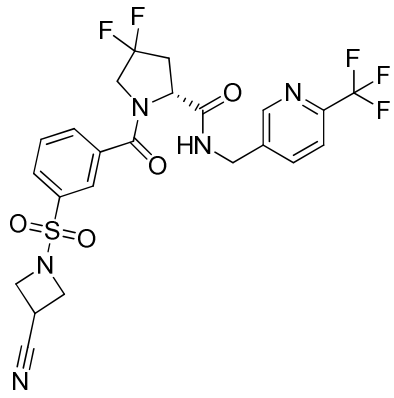
			H), 4,01 - 4,19 (m, 4 H), 3,64 - 3,80 (m, 4 H), 3,35 - 3,46 (m, 1 H), 2,87 - 2,97 (m, 1 H), 2,70 - 2,82 (m, 1 H), 2,54 - 2,66 (m, 1 H), 1,71 - 1,97 (m, 4 H), 1,53 - 1,63 (m, 1 H), 1,32 - 1,46 (m, 1 H), 0,75 - 0,92 (m, 1 H), 0,09 - 0,25 (m, 1 H)	
91	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-N-(2,4-diclorofenil)metanamina	LCMS-ESI (POS.) m/z: 528,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,28 - 7,48 (m, 3 H), 7,06 - 7,12 (m, 1	C

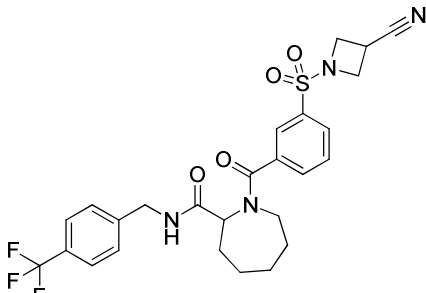
	(3,4-diclorobenzil)-D-prolinamida		H), 4,54 - 4,63 (m, 1 H), 4,23 - 4,50 (m, 2 H), 4,04 - 4,17 (m, 4 H), 3,71 - 3,81 (m, 2 H), 3,51 - 3,70 (m, 2 H), 3,39 - 3,48 (m, 1 H), 2,91 - 3,01 (m, 1 H), 2,67 - 2,85 (m, 3 H), 2,38 - 2,46 (m, 1 H), 2,16 - 2,26 (m, 1 H), 1,98 - 2,12 (m, 1 H), 1,80 - 1,98 (m, 3 H), 1,50 - 1,73 (m, 2 H)	

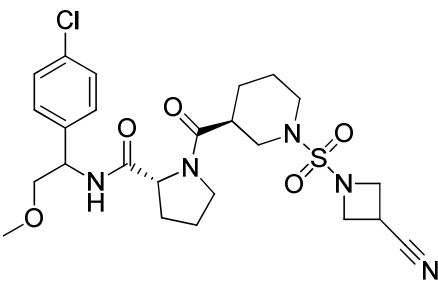
92	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-chloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-(3-(ciclopropilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 535,0 (M+H) ⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,28 - 8,67 (m, 1 H), 7,22 - 8,20 (m, 6 H), 4,93 (dd, J=11,29, 3,50 Hz, 1 H), 4,04 - 4,56 (m, 1 H), 3,15 - 3,80 (m, 1 H), 2,85 - 2,99 (m, 1 H), 2,52 - 2,59 (m, 1 H), 1,62 - 1,80 (m, 1 H), 1,56 (d ld, J=8,56, 5,45 Hz, 1 H), 1,00 - 1,27 (m, 6 H), - 0,24 - 0,96 (m, 5 H)	H

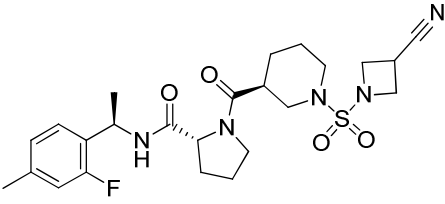
93	 2-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 569,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,97 (t, J=6,77 Hz, 1 H), 8,11 (s l, 1 H), 8,01 (d l, J=7,66 Hz, 1 H), 7,83 - 7,96 (m, 2 H), 7,72 (s l, 1 H), 7,53 - 7,68 (m, 2 H), 7,41 - 7,51 (m, 2 H), 7,22 - 7,41 (m, 3 H), 5,77 (s l, 1 H), 5,02 (d l, J=14,01 Hz, 1 H), 4,74 (d l, J=13,62 Hz, 1 H), 4,45 - 4,52 (m, 1 H), 4,41 (d l, J=5,71 Hz, 1 H), 3,96 - 4,12 (m, 2	I

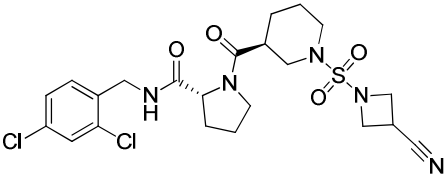
			H), 3,84 - 3,96 (m, 2 H), 3,17 (s, 1 H)	
94	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-((2-hidroxietil)sulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 555,1 (M+H)+	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,67 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 8,16 (t, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1 H), 7,96 - 8,05 (m, 2 H), 7,77 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 6,3, 9,4 Hz, 2 H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 6,3, 9,7 Hz, 1 H), 5,41 (t, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1 H), 4,83 - 4,93 (m, 2 H), 4,63 (dd, <i>J</i> = 6,3, 7,7 Hz,	Q

			1 H), 4,46 – 4,54 (m, 1 H), 4,33 – 4,41 (m, 2 H), 4,20 (t, $J = 6,2$ Hz, 1 H), 3,71 (q, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 3,51 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H), 3,20 – 3,30 (m, 1 H), 1,72 (dd, $J = 3,6, 13,3$ Hz, 2 H), 1,17 (dd, $J = 2,6, 5,1$ Hz, 3 H), 0,72 – 0,86 (m, 2 H).	
95	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)-3,3,3-trifluoro-N-(2-(trifluorometil)piridin-5-il)piridin-5-ilazetidin-2-ona	LCMS-APCI (NEG.) m/z: 556,1 (M-H)	^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 8,70 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,96 – 8,07 (m, 4 H), 7,75 – 7,84 (m, 2	Q

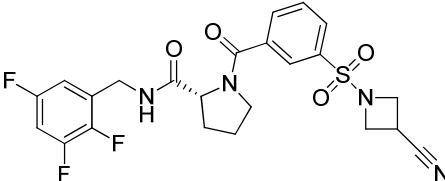
	l)carbonil)-4,4-difluoro-N-((6-(trifluorometil)-3-piridinil)metil)-D-prolinamida		H), 4,69 (d, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 4,50 (d, $J = 15,8$ Hz, 1 H), 4,13 (td, $J = 3,0, 8,3$ Hz, 3 H), 3,95 (dd, $J = 6,0, 8,5$ Hz, 3 H), 3,52 (tt, $J = 6,1, 8,8$ Hz, 1 H), 2,78 – 2,96 (m, 1 H), 2,48 – 2,65 (m, 1 H).	
96	 (2)-1-(3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-2-azepanocarboxamida	LCMS-APCI (NEG.) m/z: 547,2 (M-H)	^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 7,40 – 8,03 (m, 8 H), 4,36 – 4,84 (m, 3 H), 4,05 – 4,16 (m, 2 H), 3,88 – 3,98 (m, 2 H), 3,11 – 3,68 (m, 3 H).	Q

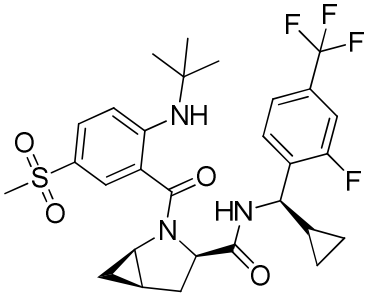
			H), 2,25 - 2,44 (m, 1 H), 1,26 - 2,10 (m, 7 H).	
97	 N-((-1-(4-clorofenil)-2-metoxietil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 538,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,12 - 8,71 (m, 1 H), 7,23 - 7,60 (m, 4 H), 4,88 - 5,09 (m, 1 H), 4,32 - 4,54 (m, 1 H), 4,01 - 4,12 (m, 2 H), 3,88 - 4,00 (m, 2 H), 3,71 - 3,87 (m, 1 H), 3,43 - 3,68 (m, 6 H), 3,15 - 3,27 (m, 3 H), 2,59 - 2,90 (m, 3	A

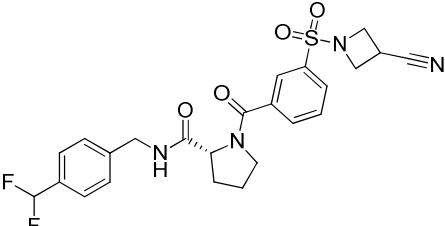
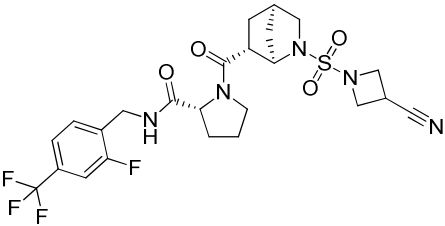
			H), 2,01 - 2,31 (m, 1 H), 1,64 - 1,99 (m, 5 H), 1,29 - 1,58 (m, 2 H)	
98	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(((1R)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 506,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,24 (d, J=7,79 Hz, 1 H), 7,12 - 7,29 (m, 1 H), 6,89 - 7,06 (m, 2 H), 5,79 - 5,80 (m, 1 H), 4,96 - 5,22 (m, 1 H), 4,26 - 4,51 (m, 1 H), 4,01 - 4,13 (m, 2 H), 3,89 - 3,98 (m, 2 H), 3,74 - 3,85 (m, 1 H), 3,48 - 3,61	A

			(m, 3 H), 3,28 - 3,42 (m, 1 H), 2,69 - 2,87 (m, 2 H), 2,57 - 2,69 (m, 1 H), 2,24 - 2,31 (m, 3 H), 1,98 - 2,22 (m, 1 H), 1,60 - 1,93 (m, 5 H), 1,37 - 1,57 (m, 2 H), 1,23 - 1,37 (m, 3 H)	
99	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2,4-diclorobenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 528,0 (M+H) ⁺	contagem de 1H adicional devido a sobreposição de H ₂ O 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO- d) δ ppm 7,44 (t l, J=5,75 Hz, 1 H), 7,39 (dd,	A

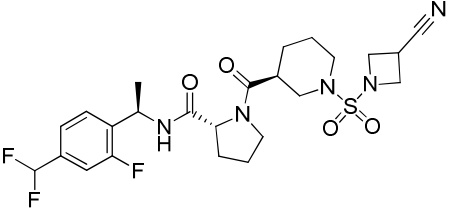
			J=7,93, 1,61 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J=7,67, 1,55 Hz, 1 H), 7,15 - 7,20 (m, 1 H), 4,53 - 4,64 (m, 2 H), 4,42 - 4,50 (m, 1 H), 4,07 - 4,14 (m, 4 H), 3,73 - 3,80 (m, 2 H), 3,53 - 3,60 (m, 2 H), 3,38 - 3,48 (m, 1 H), 2,98 (dd, J=12,70, 11,04 Hz, 1 H), 2,64 - 2,82 (m, 2 H), 2,40 - 2,48 (m, 1 H), 2,08 - 2,22 (m, 1 H), 1,99 -	

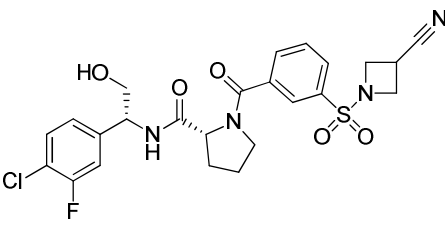
			2,08 (m, 1 H), 1,78 - 1,96 (m, 3 H), 1,45 - 1,72 (m, 3 H)	
100	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoi)-N-(2,3,5-trifluorobenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 507,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,47 - 8,70 (m, 1 H), 7,60 - 8,04 (m, 4 H), 7,36 - 7,46 (m, 1 H), 6,64 - 7,12 (m, 1 H), 4,15 - 4,54 (m, 3 H), 3,83 - 4,07 (m, 4 H), 3,45 - 3,69 (m, 3 H), 2,21 - 2,31 (m, 1 H), 1,75 - 1,98 (m, 3 H)	A

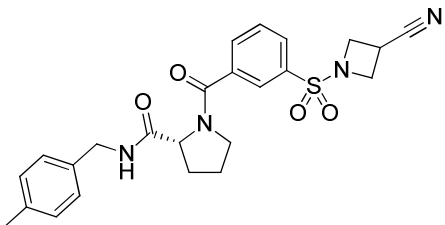
101	 (1R,3R,5R)-N-((R)-cyclopropyl(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)-2-(2-((2-metil-2-propanil)amino)-5-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 596,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,87 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 7,52 – 7,72 (m, 3 H), 7,04 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 4,96 (dd, <i>J</i> = 3,1, 11,3 Hz, 1 H), 4,49 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 H), 3,09 (s, 2 H), 1,80 (dd, <i>J</i> = 16,1 Hz, 1 H), 1,52 – 1,62 (m, 1 H), 1,33 (s, 4 H), 1,15 – 1,25 (m, 1 H), 0,69 – 0,80 (m, 1 H), 0,57 – 0,69 (m, 1 H), 0,26 –	S

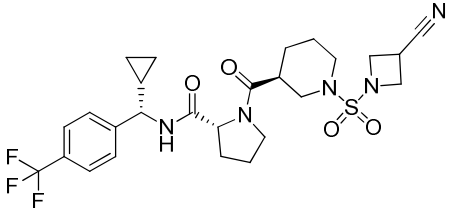
			0,49 (m, 2 H).	
102	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(difluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 503,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 7,12 – 8,30 (m, 8 H), 6,56 – 6,90 (m, 1 H), 3,88 – 4,67 (m, 7 H), 3,39 – 3,84 (m, 3 H), 2,30 – 2,46 (m, 1 H), 1,86 – 2,13 (m, 3 H).	A
103	 1-(((1R,4R,6R)-2-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-azetidínil)sulfonil)-2-azetidínil	LCMS-ESI (POS.) m/z: 558,0 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d₃) δ 7,28-7,48 (m, 4H), 4,42-4,58 (m, 3H), 4,10-	M

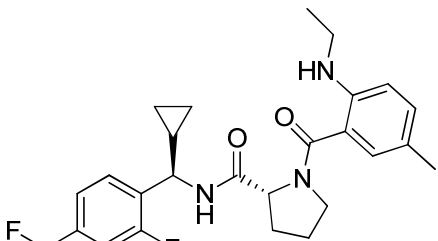
	azabíciclo[2.2.1]hept-6-il)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida		4,20 (m, 3H), 4,03-4,10 (m, 2H), 3,54-3,68 (m, 2H), 3,41 (tt, J=6,32, 8,81 Hz, 1H), 3,27 (td, J=3,03, 8,66 Hz, 1H), 3,12 (dd, J=5,29, 8,71 Hz, 1H), 3,07 (d, J=8,71 Hz, 1H), 2,67 (s l, 1H), 2,40 (tdd, J=3,11, 6,39, 12,37 Hz, 1H), 2,10-2,23 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 1H), 1,77-1,97 (m, 4H), 1,67 (d l, J=10,26 Hz, 1H)	

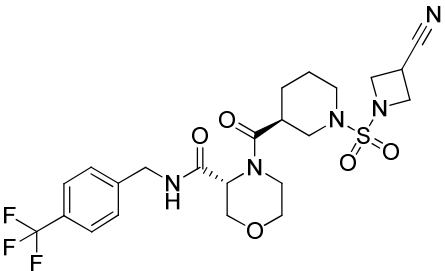
104	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 542,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,28 - 7,45 (m, 2 H), 7,13 - 7,25 (m, 1 H), 7,11 - 7,30 (m, 2 H), 6,46 - 6,76 (m, 1 H), 5,15 - 5,26 (m, 1 H), 4,48 - 4,58 (m, 1 H), 4,01 - 4,19 (m, 4 H), 3,70 - 3,84 (m, 2 H), 3,52 - 3,67 (m, 2 H), 3,37 - 3,49 (m, 1 H), 2,91 - 3,06 (m, 1 H), 2,67 - 2,86 (m, 2 H), 2,25 - 2,34 (m, 1	A

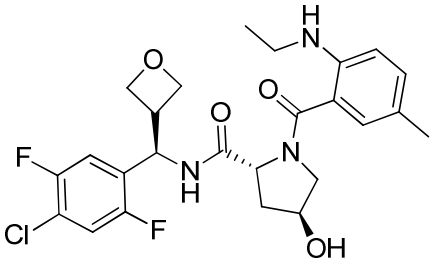
			H), 2,08 - 2,21 (m, 1 H), 1,96 - 2,08 (m, 2 H), 1,80 - 1,96 (m, 2 H), 1,56 - 1,76 (m, 2 H), 1,51 - 1,56 (m, 1 H), 1,37 - 1,50 (m, 2 H), 1,37 - 1,55 (m, 3 H)	
105	 N-((1R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-1-(3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)benzoyl)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 535,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,18 - 8,51 (m, 1 H), 6,98 - 8,02 (m, 7 H), 4,84 - 4,91 (m, 1 H), 4,52 - 4,59 (m, 1 H), 3,36 - 4,15 (m, 10 H), 2,16 - 2,34 (m, 1	A

			H), 1,73 - 2,02 (m, 3 H)	
106	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-metilbenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 467,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,99 - 8,04 (m, 1 H), 7,91 - 7,97 (m, 1 H), 7,82 - 7,88 (m, 1 H), 7,66 - 7,74 (m, 1 H), 7,13 - 7,24 (m, 4 H), 6,98 (t, J=5,18 Hz, 1 H), 4,69 - 4,74 (m, 1 H), 4,45 (dd, J=8,58, 5,83 Hz, 2 H), 4,09 - 4,16 (m, 2 H),	A

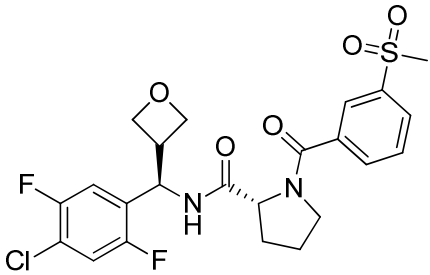
			4,03 (d, J=6,84 Hz, 2 H), 4,01 (s, 1 H), 3,60 - 3,69 (m, 1 H), 3,43 - 3,53 (m, 1 H), 3,35 (tt, J=8,75, 6,54 Hz, 1 H), 2,38 - 2,47 (m, 1 H), 2,11 - 2,24 (m, 2 H), 1,87 - 1,97 (m, 1 H), 1,84 - 2,26 (m, 1 H)	
107	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((S)-ciclopropil(4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 568,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,25 - 8,79 (m, 1 H), 7,55 - 7,77 (m, 4 H), 4,29 - 4,46 (m, 2 H), 4,05 - 4,09 (m, 2 H), 3,87 -	A

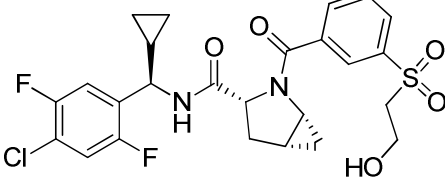
			3,94 (m, 2 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 3,44 - 3,65 (m, 4 H), 3,16 - 3,17 (m, 1 H), 2,70 - 2,91 (m, 2 H), 2,57 - 2,67 (m, 1 H), 2,08 - 2,26 (m, 1 H), 1,66 - 1,94 (m, 5 H), 1,12 - 1,53 (m, 3 H), 0,29 - 0,65 (m, 4 H)	
108	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-(etilamino)-5-	LCMS-APCI (POS.) m/z: 492,2 (M+H) ⁺	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,80 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,57 - 7,76 (m, 3 H), 7,01 (dd, J = 2,1, 8,5 Hz, 1 H), 6,88	Q

	metilbenzoil)-D-prolinamida		(s, 1 H), 6,54 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 5,49 (s, 1 H), 4,51 - 4,66 (m, 2 H), 3,15 - 3,27 (m, 1 H), 2,99 - 3,11 (m, 2 H), 2,17 (s, 4 H), 1,61 - 1,78 (m, 3 H), 1,17 - 1,27 (m, 1 H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 0,59 (s, 1 H), 0,32 - 0,53 (m, 3 H).	
109	 (3R)-4-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)-3-	LCMS-ESI (POS.) m/z: 544,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,56 - 7,66 (m, 2 H), 7,34 - 7,44 (m, 2 H), 6,23 -	M

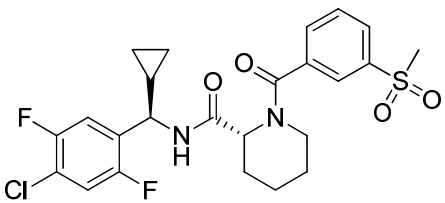
	piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-3-morfolinacarboxamida		6,69 (m, 1 H), 4,93 (d, J=3,37 Hz, 1 H), 4,41 - 4,68 (m, 3 H), 4,05 - 4,17 (m, 4 H), 3,94 - 4,01 (m, 1 H), 3,72 - 3,88 (m, 2 H), 3,47 - 3,72 (m, 4 H), 3,36 - 3,47 (m, 1 H), 2,91 - 3,11 (m, 1 H), 2,72 - 2,90 (m, 2 H), 1,37 - 1,94 (m, 4 H)	
110	 (4S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-1-(2-	LCMS-APCI (POS.) m/z: 508,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,73 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J = 6,2, 9,4 Hz, 1 H), 7,47	Q

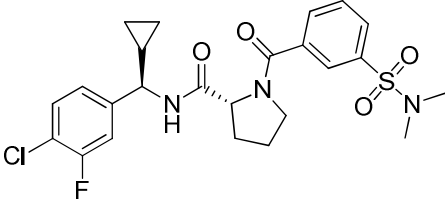
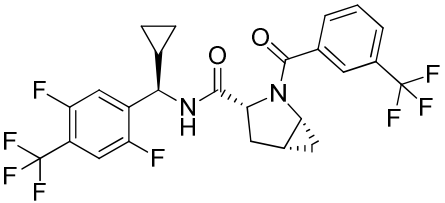
	(etilamino)-5-metilbenzoil)-4-hidróxi-D-prolinamida		(dd, J = 6,2, 9,8 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,38 - 5,57 (m, 2 H), 5,03 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 4,65 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,48 - 4,61 (m, 2 H), 4,43 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 4,22 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,57 (dd, J = 3,7, 10,9 Hz, 1 H), 3,41 (dt, J = 6,5, 14,0 Hz, 1 H), 2,98 - 3,18 (m, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,02 - 2,12 (m, 1	

			H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).	
111	 N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 513,1 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,22 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,10 (ddd, J = 1,1, 1,9, 7,9 Hz, 1 H), 7,96 (dt, J = 1,3, 7,9 Hz, 1 H), 7,75 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 6,1, 9,5 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 6,3, 9,4 Hz, 1 H), 5,64 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 4,64 – 4,72 (m, 2 H), 4,50 – 4,58 (m, 2 H), 4,41 (t,	A

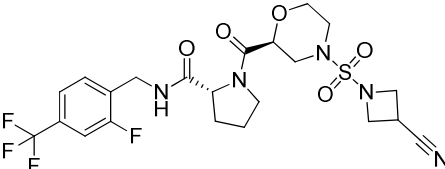
			1 H), 3,75 (dp, J = 4,8, 9,5 Hz, 1 H), 3,65 (dt, J = 7,2, 10,2 Hz, 1 H), 3,48 - 3,58 (m, 2 H), 2,27 - 2,40 (m, 1 H), 1,95 - 2,05 (m, 1 H), 1,82 - 1,95 (m, 3 H).	
112	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-2-(3-((2-hidroxietil)sulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 539,1 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,63 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,14 - 8,17 (m, 1 H), 8,02 (ddt, J = 1,3, 7,8, 14,0 Hz, 2 H), 7,77 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,60 - 7,69 (m, 1 H), 7,50 (dd,	Q

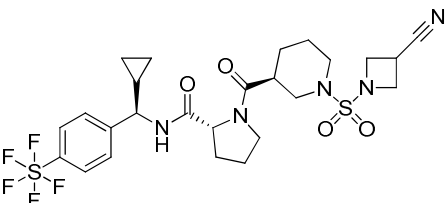
			$J = 6,3, 9,8$ $\text{Hz}, 1 \text{ H}),$ $4,90 - 4,98$ $(\text{m}, 1 \text{ H}),$ $4,87 (\text{t}, J =$ $5,4 \text{ Hz}, 1 \text{ H}),$ $4,51 (\text{t}, J =$ $7,9 \text{ Hz}, 1 \text{ H}),$ $4,36 (\text{t}, J =$ $5,1 \text{ Hz}, 1 \text{ H}),$ $3,70 (\text{q}, J =$ $5,9 \text{ Hz}, 2 \text{ H}),$ $3,50 (\text{t}, J =$ $6,1 \text{ Hz}, 2 \text{ H}),$ $3,23 (\text{dt}, J =$ $3,2, 6,3 \text{ Hz},$ $1 \text{ H}), 1,71$ $(\text{td}, J = 5,4,$ $13,8 \text{ Hz}, 3$ $\text{H}), 1,14 -$ $1,21 (\text{m}, 1$ $\text{H}), 1,09 -$ $1,14 (\text{m}, 1$ $\text{H}), 0,74 (\text{dt},$ $J = 5,2, 10,4$ $\text{Hz}, 2 \text{ H}),$ $0,54 (\text{d}, J =$ $8,2 \text{ Hz}, 1 \text{ H}),$ $0,46 (\text{d}, J =$	

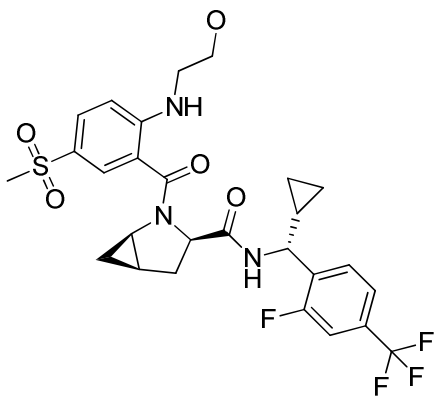
			8,6 Hz, 2 H), 0,34 (d, J = 3,7 Hz, 2 H).	
113	 (2R)-N-((R)-(4-cloro- 2,5- difluorofenil)(cicloprop il)metil)-1-(3- (metilsulfonil)benzoil)- 2-piperidinacarboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 533,0 (M+Na)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,62 (s l, 1 H), 7,44 - 8,09 (m, 6 H), 4,35 - 5,26 (m, 2 H), 4,12 (s l, 1 H), 3,32 - 3,45 (m, 1 H), 3,27 (s l, 3 H), 2,03 - 2,22 (m, 1 H), 1,12 - 1,77 (m, 6 H), 0,25 - 0,66 (m, 4 H)	C

114	 N-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(3-(dimetilsulfamoil)benzoi)l)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 508,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,54 (d 1, J=8,04 Hz, 1 H), 7,06 - 7,96 (m, 7 H), 3,82 - 4,53 (m, 2 H), 3,40 - 3,68 (m, 2 H), 2,58 - 2,69 (m, 6 H), 2,20 - 2,37 (m, 1 H), 1,67 - 1,98 (m, 3 H), 1,11 - 1,22 (m, 1 H), -0,19 - 0,67 (m, 4 H)	A
115	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 533,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,71 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,90 (d,	Q

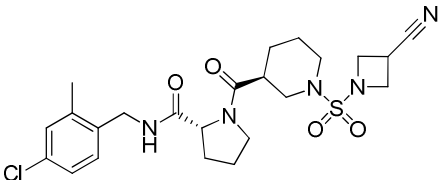
	(trifluorometil)benzoil) -2- azabicciclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida	J = 8,0 Hz, 1 H), 7,72 - 7,81 (m, 2 H), 7,60 (dd, J = 5,6, 11,0 Hz, 1 H), 4,95 (dd, J = 3,6, 11,4 Hz, 1 H), 4,53 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 3,24 (td, J = 2,5, 6,2 Hz, 1 H), 2,58 (dt, J = 6,4, 12,0 Hz, 1 H), 1,74 (dd, J = 3,6, 13,6 Hz, 1 H), 1,64 - 1,71 (m, 1 H), 1,16 - 1,25 (m, 1 H), 1,04 - 1,12 (m, 1 H), 0,74 (dt, J = 5,3, 9,8 Hz, 1 H), 0,53 - 0,62 (m, 1	

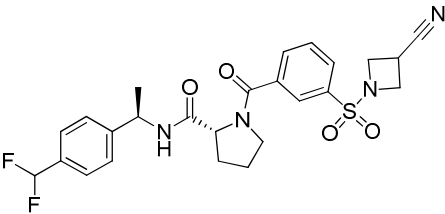
			H), 0,41 - 0,50 (m, 1 H), 0,37 (s, 2 H).	
116	 1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-morfolínil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 548,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ 7,41-7,52 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,31 (d, J=9,85 Hz, 1H), 7,20 (t l, J=5,75 Hz, 1H), 4,60-4,80 (m, 1H), 4,45-4,59 (m, 2H), 4,13-4,21 (m, 5H), 4,00 (td, J=2,80, 11,30 Hz, 1H), 3,82 (ddd, J=4,04, 8,06, 10,50 Hz, 1H), 3,64-3,75 (m,	C

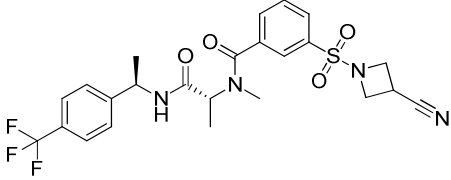
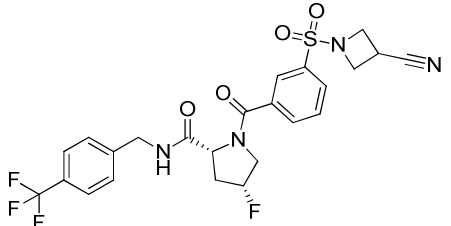
			2H), 3,42- 3,57 (m, 3H), 3,18 (dd, J=9,64, 12,75 Hz, 1H), 3,04 (ddd, J=3,32, 10,88, 12,44 Hz, 1H), 2,36-2,45 (m, 1H), 2,07- 2,21 (m, 1H), 1,88-2,05 (m, 2H)	
117	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((R)-ciclopropil(4-(pentafluoro-lambda~6~-sulfanil)fenil)metil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 626,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,33 - 8,96 (m, 1 H), 7,43 - 7,95 (m, 4 H), 4,40 - 4,53 (m, 1 H), 4,24 (t l, J=8,17 Hz, 1 H), 4,02 - 4,11 (m, 2 H), 3,89 - 3,99 (m, 2 H), 3,74 - 3,85 (m, 1	A

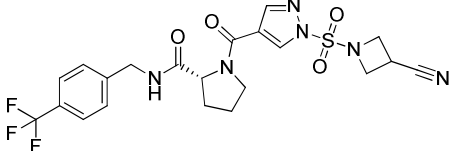
			H), 3,33 - 3,61 (m, 4 H), 2,64 - 2,83 (m, 1 H), 2,07 - 2,28 (m, 2 H), 1,63 - 1,94 (m, 6 H), 1,35 - 1,52 (m, 2 H), 1,07 - 1,17 (m, 1 H), 0,29 - 0,61 (m, 4 H)	
118	 (1R,3R,5R)-N-((R)- ciclopropil(2-fluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-2-(2-((2- hidroxietil)amino)-5- (metilsulfonil)benzoil)- 2-	LCMS- APCI (POS.) m/z: 584,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,82 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,59 - 7,74 (m, 3 H), 6,78 - 6,91 (m, 2 H), 4,93 - 5,01 (m, 1 H), 4,80 (t, J = 5,3 Hz, 1 H),	S

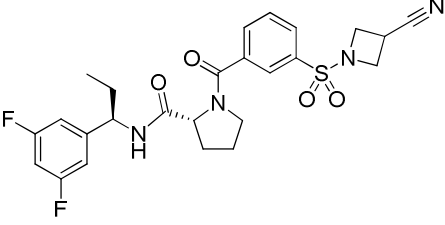
	azabicyclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida		4,59 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,58 (p, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,20 – 3,30 (m, 2 H), 3,18 (s, 1 H), 3,09 (s, 2 H), 1,73 (dd, J = 3,3, 13,6 Hz, 2 H), 1,54 – 1,65 (m, 1 H), 1,13 – 1,27 (m, 2 H), 0,87 – 0,99 (m, 1 H), 0,62 – 0,69 (m, 1 H), 0,54 – 0,62 (m, 1 H), 0,41 – 0,54 (m, 1 H), 0,29 – 0,41 (m, 2 H).	

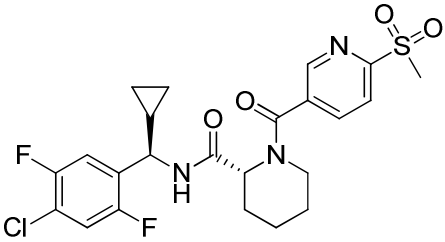
119	 N-(4-cloro-2-metilbenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 508,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,10 - 8,60 (m, 1 H), 7,03 - 7,35 (m, 3 H), 4,12 - 4,51 (m, 3 H), 4,01 - 4,12 (m, 2 H), 3,89 - 3,99 (m, 2 H), 3,73 - 3,87 (m, 1 H), 3,39 - 3,69 (m, 4 H), 2,60 - 2,84 (m, 3 H), 2,07 - 2,36 (m, 4 H), 1,66 - 2,01 (m, 5 H), 1,26 - 1,57 (m, 2 H)	A

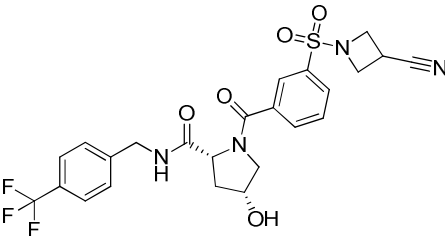
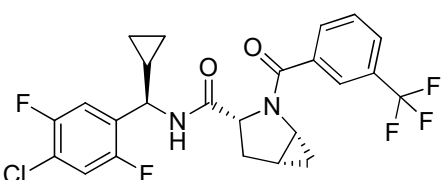
120	 1-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(difluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 517,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,24 - 8,58 (m, 1 H), 7,72 - 8,01 (m, 4 H), 7,31 - 7,56 (m, 4 H), 6,85 - 7,12 (m, 1 H), 4,69 - 5,02 (m, 1 H), 4,56 (s, 1 H), 3,99 - 4,07 (m, 2 H), 3,87 - 3,90 (m, 2 H), 3,48 - 3,65 (m, 3 H), 2,19 - 2,29 (m, 1 H), 1,74 - 1,94 (m, 3 H), 1,09 - 1,43 (m, 3 H)	A

121	 3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-N-metil-N-((1R)-1-metil-2-oxo-2-(((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)etil)benzamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 523,1 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,38 - 8,66 (m, 1 H), 7,75 - 7,97 (m, 4 H), 7,47 - 7,74 (m, 4 H), 5,01 (s l, 1 H), 3,56 - 4,25 (m, 6 H), 2,80 - 2,96 (m, 3 H), 1,29 - 1,46 (m, 6 H)	C
122	 (4R)-1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-4-fluoro-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 539,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 6,87 - 7,52 (m, 1 H), 6,63 - 6,78 (m, 2 H), 6,49 - 6,57 (m, 1 H), 5,99 - 6,45 (m, 4 H), 3,90 - 4,18 (m, 1 H), 3,53 - 3,65	Q

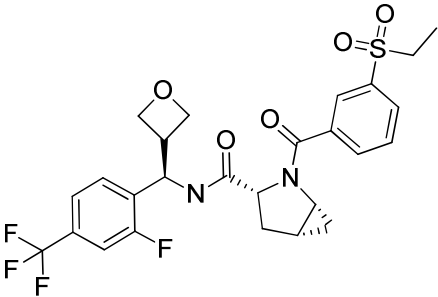
			(m, 1 H), 2,45 – 3,34 (m, 8 H), 2,14 – 2,30 (m, 1 H), 1,11 – 1,45 (m, 2 H).	
123	 1-(1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-1H-pirazol-4-il)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 511,0 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 8,31-8,45 (m, 1H), 8,18-8,26 (m, 1H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 4,51-4,64 (m, 1H), 4,38-4,51 (m, 5H), 3,82-3,92 (m, 1H), 3,71-3,82 (m, 1H), 3,47-3,58 (m, 1H), 2,43-2,55 (m, 1H), 2,22-	M

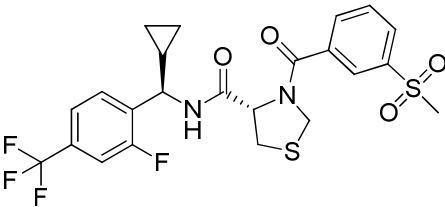
			2,36 (m, 1H), 1,97-2,16 (m, 2H)	
124	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoi)l)-N-((1R)-1-(3,5-difluorofenil)propil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 517,2 (M+H) ⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,38 (d, J=8,30 Hz, 1 H), 7,58 - 8,04 (m, 4 H), 6,78 - 7,16 (m, 3 H), 4,32 - 4,82 (m, 2 H), 3,99 - 4,09 (m, 2 H), 3,86 - 3,90 (m, 2 H), 3,41 - 3,68 (m, 3 H), 3,29 - 3,30 (m, 1 H), 2,19 - 2,32 (m, 1 H), 1,74 (d ld,	A

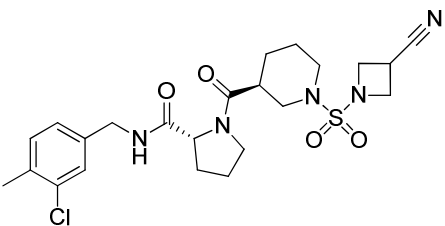
			J=5,71, 2,72 Hz, 5 H), 0,39 - 0,97 (m, 3 H)	
125	 (2R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(6-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-2-piperidinacarboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 512,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,80 - 8,99 (m, 1 H), 8,43 - 8,67 (m, 1 H), 7,95 - 8,10 (m, 2 H), 7,47 - 7,70 (m, 2 H), 4,45 (s l, 2 H), 3,32 - 3,55 (m, 4 H), 3,01 - 3,15 (m, 1 H), 1,97 - 2,25 (m, 1 H), 1,10 - 1,81 (m, 6 H), 0,26 - 0,65 (m, 4 H)	C

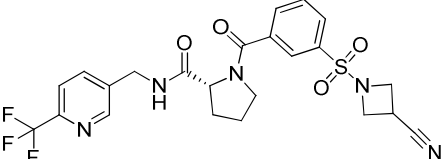
126	 (4R)-1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-4-hidróxi-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 537,2 (M+H)⁺	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 7,28 – 8,19 (m, 8 H), 3,90 – 4,74 (m, 8 H), 3,46 – 3,78 (m, 3 H), 2,49 – 2,62 (m, 1 H), 2,00 – 2,18 (m, 1 H).	C
127	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-(3-(trifluorometil)benzoil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 499,1 (M+H)⁺	1H RMN (400 MHz, Cloreto de metileno-d₂) δ ppm 8,02 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,67 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,58 – 7,64 (m, 1 H), 7,20 (ddd, J = 3,7, 6,3, 9,4	Q

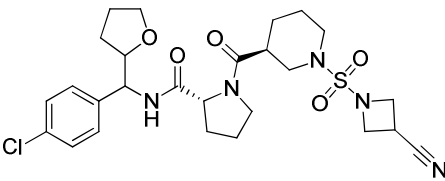
			Hz, 1 H), 5,10 – 5,16 (m, 1 H), 4,53 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 3,30 (dt, J = 3,3, 6,3 Hz, 1 H), 2,54 – 2,61 (m, 1 H), 2,25 – 2,35 (m, 1 H), 1,30 (s, 1 H), 1,09 – 1,22 (m, 1 H), 0,99 – 1,06 (m, 1 H), 0,82 – 0,89 (m, 1 H), 0,50 – 0,57 (m, 1 H), 0,32 – 0,39 (m, 1 H).	

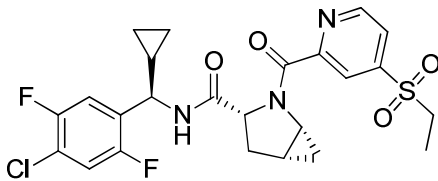
128	 (1R,3R,5R)-2-(3-(etilsulfonyl)benzoyl)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 555,2 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,35 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,13 (dt, J = 1,3, 7,7 Hz, 1 H), 8,07 (ddd, J = 1,1, 1,9, 7,9 Hz, 1 H), 7,79 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,48 – 7,60 (m, 3 H), 5,63 – 5,69 (m, 1 H), 5,01 (dd, J = 4,2, 11,4 Hz, 1 H), 4,62 – 4,70 (m, 2 H), 4,40 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 3,51 – 3,62 (m, 1 H), 3,37 (s, 4 H), 3,24 – 3,31 (m, 3 H), 2,62 –	A

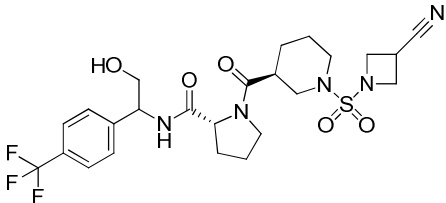
			2,71 (m, 1 H), 1,91 (dd, J = 4,2, 13,5 Hz, 1 H), 1,81 (dq, J = 6,2, 9,1 Hz, 1 H), 1,26 (t, J = 7,4 Hz, 4 H), 0,85 - 0,92 (m, 1 H).	
129	 (4S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-3-(3-(metilsulfonil)benzoil)-1,3-tiazolidina-4-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 531,0 (M+H) ⁺	¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 8,07 - 8,18 (m, 2 H), 7,79 - 7,87 (m, 1 H), 7,67 - 7,76 (m, 1 H), 7,41 - 7,50 (m, 2 H), 7,37 (d, J=10,51 Hz, 1 H), 5,03 - 5,15 (m, 1 H), 4,44 - 4,64 (m, 3 H), 3,54 -	C

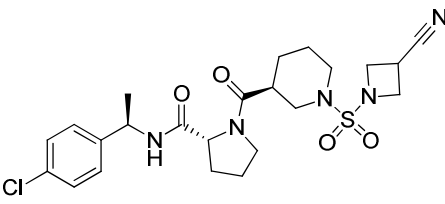
			3,68 (m, 1 H), 3,27 (dd, J=11,94, 7,40 Hz, 1 H), 3,02 - 3,18 (m, 3 H), 1,23 - 1,33 (m, 1 H), 0,60 - 0,68 (m, 1 H), 0,52 - 0,60 (m, 1 H), 0,36 - 0,48 (m, 2 H), (1H obscured by CDCl₃)	
130	 N-(3-cloro-4-metilbenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 508,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,26 (t, J=5,97 Hz, 1 H), 7,01 - 7,36 (m, 3 H), 4,15 - 4,52 (m, 3 H), 3,99 - 4,11 (m, 2 H), 3,86 - 3,99 (m, 2 H), 3,73 -	A

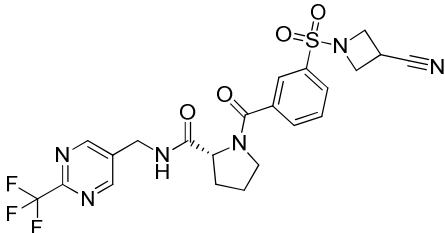
			3,84 (m, 1 H), 3,62 - 3,70 (m, 1 H), 3,50 - 3,61 (m, 3 H), 3,35 - 3,50 (m, 3 H), 2,71 - 2,87 (m, 2 H), 2,60 - 2,70 (m, 1 H), 2,04 - 2,23 (m, 1 H), 1,66 - 1,97 (m, 5 H), 1,29 - 1,57 (m, 2 H)	
131	 1-(3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((6-(trifluorometil)-3-piridinil)metil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (NEG.) m/z: 520,1 (M-H)	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ ppm 8,69 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,13 (q, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,95 - 8,08 (m, 3 H), 7,73 - 7,83 (m, 2 H), 4,55 - 4,71	A

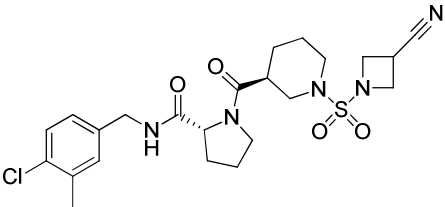
			(m, 2 H), 4,49 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 4,08 - 4,16 (m, 2 H), 3,93 (ddd, J = 4,5, 6,2, 8,5 Hz, 2 H), 3,69 (dt, J = 6,8, 10,3 Hz, 1 H), 3,45 - 3,64 (m, 2 H), 2,32 - 2,43 (m, 1 H), 1,90 - 2,07 (m, 3 H).	
132	 N-(-(4-clorofenil)-(tetra-hidro-2-furanil)metil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 564,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,06 - 8,77 (m, 1 H), 7,26 - 7,41 (m, 4 H), 4,62 - 4,93 (m, 1 H), 4,28 - 4,60 (m, 1 H), 3,86 -	A

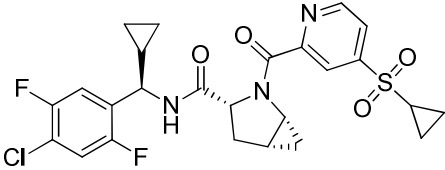
			4,18 (m, 5 H), 3,34 - 3,85 (m, 7 H), 2,58 - 2,88 (m, 2 H), 1,26 - 2,31 (m, 13 H)	
133	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((4-(etilsulfonil)-2-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 524,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,41 - 9,08 (m, 2 H), 7,93 - 8,21 (m, 2 H), 7,30 - 7,70 (m, 2 H), 4,85 - 5,53 (m, 2 H), 4,03 - 4,61 (m, 2 H), 3,71 - 3,95 (m, 1 H), 3,34 - 3,61 (m, 2 H), 2,53 - 2,84 (m, 1 H), 1,47 - 1,92 (m, 2 H), 0,94 -	H

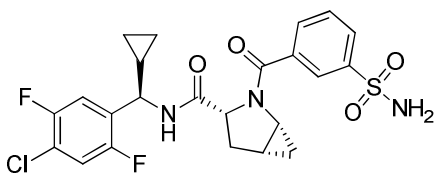
			1,30 (m, 4 H), 0,24 - 0,84 (m, 4 H), -0,21 - 0,03 (m, 1 H)	
134	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)-piperidinil)carbonil)-N-(-2-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 558,2 (M+H) ⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,12 - 8,67 (m, 1 H), 7,66 (d 1, J=7,79 Hz, 2 H), 7,45 - 7,59 (m, 2 H), 4,79 - 5,04 (m, 2 H), 4,30 - 4,59 (m, 1 H), 4,01 - 4,16 (m, 2 H), 3,89 - 4,00 (m, 2 H), 3,42 - 3,84 (m, 7 H), 2,59 - 2,94 (m, 3 H), 2,01 - 2,32 (m, 1	A

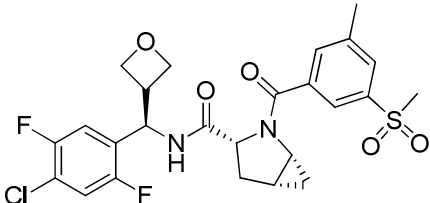
			H), 1,61 - 2,00 (m, 5 H), 1,27 - 1,57 (m, 2 H)	
135	 N-((1R)-1-(4-clorofenil)etil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 508,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,28 - 7,31 (m, 2 H), 7,21 - 7,25 (m, 2 H), 4,96 (quin, J=7,07 Hz, 1 H), 4,54 (d l, J=6,88 Hz, 1 H), 4,06 - 4,15 (m, 4 H), 3,77 (d l, J=12,46 Hz, 2 H), 3,52 - 3,63 (m, 2 H), 3,38 - 3,47 (m, 1 H), 3,00 (t,	C

			J=11,87 Hz, 1 H), 2,67 - 2,82 (m, 2 H), 2,31 - 2,43 (m, 1 H), 2,08 - 2,24 (m, 1 H), 1,94 - 2,06 (m, 2 H), 1,77 - 1,89 (m, 2 H), 1,56 - 1,73 (m, 3 H), 1,40 (d, J=6,88 Hz, 3 H)	
136	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((2-(trifluorometil)-5-pirimidinil)metil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 523,1 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,66 - 9,02 (m, 2 H), 8,11 - 8,27 (m, 1 H), 7,88 - 8,05 (m, 2 H), 7,60 - 7,85 (m, 1 H), 4,30 - 4,73 (m, 3 H),	A

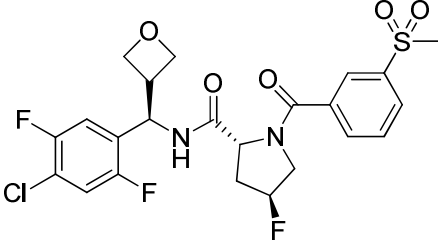
			4,06 - 4,17 (m, 2 H), 3,91 - 3,99 (m, 2 H), 3,47 - 3,83 (m, 3 H), 2,34 - 2,47 (m, 1 H), 1,90 - 2,13 (m, 3 H).	
137	 N-(4-cloro-3-metilbenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 508,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,26 (s, 1 H), 6,98 - 7,41 (m, 3 H), 4,10 - 4,52 (m, 3 H), 4,01 - 4,10 (m, 2 H), 3,85 - 3,99 (m, 2 H), 3,73 - 3,83 (m, 1 H), 3,41 - 3,72 (m, 4 H), 2,61 - 2,90 (m, 3 H), 2,26 - 2,41	A

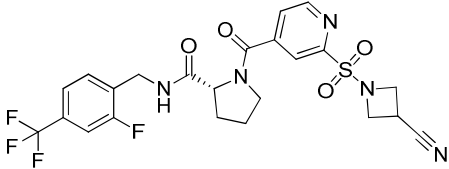
			(m, 3 H), 2,04 - 2,28 (m, 1 H), 1,66 - 1,97 (m, 5 H), 1,22 - 1,60 (m, 2 H)	
138	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((4-(ciclopropilsulfonil)-2-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 536,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,77 - 9,04 (m, 1 H), 8,45 - 8,66 (m, 1 H), 8,12 (dd, J=14,01, 1,04 Hz, 1 H), 7,92 - 8,06 (m, 1 H), 7,37 - 7,67 (m, 2 H), 4,84 - 5,57 (m, 1 H), 3,67 - 4,62 (m, 2 H), 2,52 - 3,21 (m, 2 H), 1,48 - 1,92 (m, 2 H), 1,10 - 1,30	H

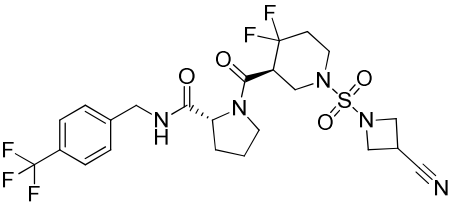
			(m, 4 H), 0,90 - 1,07 (m, 1 H), - 0,25 - 0,85 (m, 6 H)	
139	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-chloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-(3-sulfamoylbenzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 510,0 (M+H) ⁺	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 8,28 - 8,35 (m, 1 H), 8,06 (d, J=7,88 Hz, 1 H), 7,96 (d, J=7,77 Hz, 1 H), 7,63 (t, J=7,77 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=7,15 Hz, 1 H), 7,14 (ddd, J=9,30, 5,99, 3,47 Hz, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 5,13 (dd, J=10,31, 3,27 Hz, 1 H), 4,48 (t,	C

			J=7,93 Hz, 1 H), 3,28 (td, J=6,19, 2,64 Hz, 1 H), 2,32 - 2,50 (m, 2 H), 1,66 - 1,82 (m, 1 H), 1,11 - 1,29 (m, 2 H), 0,89 (dt, J=8,73, 6,21 Hz, 1 H), 0,45 - 0,62 (m, 2 H), 0,26 - 0,42 (m, 2 H)	
140	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-metil-5-(metilsulfonil)benzoil)-2-	LCMS-APCI (POS.) m/z: 539,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,66 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,99 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,62 - 7,71 (m, 1 H), 7,44 (dd,	Q

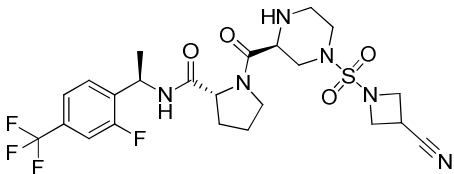
	azabicyclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida		J = 6,3, 9,8 Hz, 1 H), 5,34 – 5,47 (m, 1 H), 4,87 (dd, J = 3,7, 11,4 Hz, 1 H), 4,63 (dd, J = 6,4, 7,7 Hz, 1 H), 4,51 (dd, J = 6,3, 7,8 Hz, 1 H), 4,37 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 4,20 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 1,64 – 1,78 (m, 2 H), 1,16 (td, J = 2,6, 5,1 Hz, 1 H), 0,77 (dt, J = 5,3, 10,1 Hz, 1 H).	

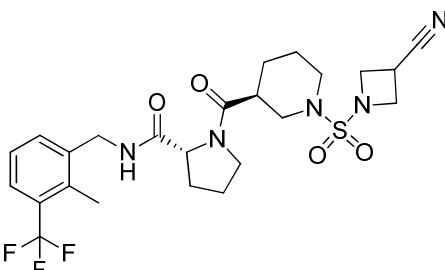
141	 (4S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 531,1 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,77 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,09 (ddd, J = 1,1, 1,9, 7,8 Hz, 1 H), 7,86 – 8,05 (m, 2 H), 7,68 – 7,83 (m, 1 H), 7,57 – 7,68 (m, 1 H), 7,47 (dd, J = 6,2, 9,8 Hz, 1 H), 5,48 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 5,20 – 5,42 (m, 1 H), 4,59 – 5,02 (m, 2 H), 4,38 – 4,57 (m, 1 H), 4,20 – 4,37 (m, 1 H), 4,10 (q, J = 5,2 Hz, 1 H),	A

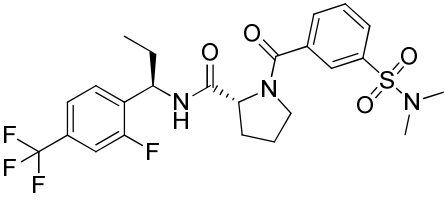
			3,87 - 4,04 (m, 1 H), 3,54 - 3,73 (m, 1 H), 3,42 (h, J = 6,5 Hz, 1 H), 3,28 (s, 2 H), 3,18 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 1,82 - 2,09 (m, 1 H).	
142	 1-((2-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-4-piridinil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 540,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 8,59 - 8,95 (m, 1 H), 7,91 - 8,11 (m, 1 H), 7,67 (dd, J=4,87, 1,45 Hz, 1 H), 7,48 - 7,56 (m, 1 H), 7,42 (d, J=7,88 Hz, 1 H), 7,31 - 7,37 (m, 1 H), 7,10 (t	C

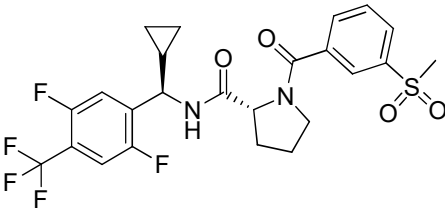
			l, J=5,80 Hz, 1 H), 4,72 (dd, J=7,67, 4,66 Hz, 1 H), 4,59 (d, J=6,01 Hz, 2 H), 4,35 - 4,52 (m, 4 H), 3,38 - 3,65 (m, 3 H), 2,38 - 2,52 (m, 1 H), 2,09 - 2,26 (m, 2 H), 1,88 - 2,07 (m, 1 H)	
143	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-4,4-difluoro-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 564,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,55 (d, J=8,30 Hz, 2 H), 7,28 - 7,43 (m, 2 H), 4,74 (d l, J=6,23 Hz, 1 H), 4,59 (dd, J=15,70, 6,62 Hz, 1 H),	M

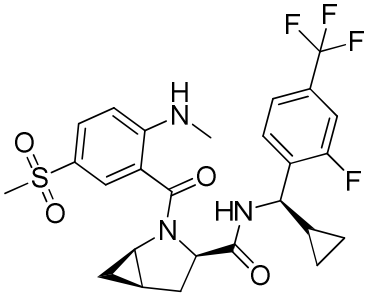
			4,38 (dd, J=15,70, 5,32 Hz, 1 H), 4,05 - 4,21 (m, 4 H), 3,64 - 3,83 (m, 3 H), 3,40 - 3,59 (m, 3 H), 3,12 - 3,31 (m, 3 H), 2,40 - 2,59 (m, 1 H), 2,22 - 2,39 (m, 1 H), 2,00 - 2,20 (m, 3 H), 1,93 (tt, J=11,74, 7,59 Hz, 1 H), 1,68 (s l, 1 H), 1,25 - 1,43 (m, 3 H)	

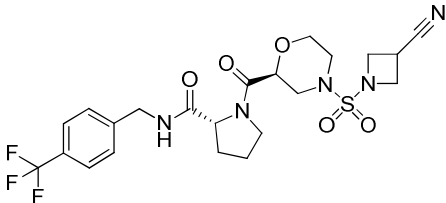
144	 1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-piperazinil)carbonil)-N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 561,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,29-7,47 (m, 4H), 5,12-5,30 (m, 1H), 4,53 (dd, J=1,92, 8,14 Hz, 1H), 4,08-4,23 (m, 4H), 3,82-3,90 (m, 1H), 3,79 (dd, J=3,21, 10,47 Hz, 1H), 3,69-3,75 (m, 1H), 3,60-3,67 (m, 1H), 3,42-3,56 (m, 2H), 3,14-3,22 (m, 1H), 2,92-3,02 (m, 1H), 2,74-2,87 (m, 3H), 2,33-2,41 (m, 1H), 2,00-2,20 (m, 2H), 1,86-1,99 (m, 1H), 1,47 (d,	E

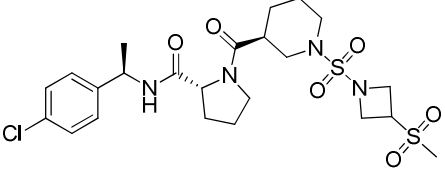
			J=6,95 Hz, 3H)	
145	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-metil-3-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 542,0 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,16 - 8,65 (m, 1 H), 7,30 - 7,63 (m, 3 H), 4,26 - 4,54 (m, 3 H), 4,04 - 4,10 (m, 2 H), 3,93 (d 1, J=2,85 Hz, 2 H), 3,73 - 3,79 (m, 1 H), 3,28 - 3,63 (m, 4 H), 2,71 - 2,86 (m, 2 H), 2,58 - 2,71 (m, 1 H), 2,30 - 2,39 (m, 3	A

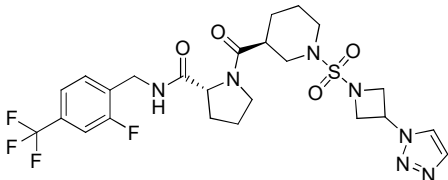
			H), 1,66 - 2,16 (m, 6 H), 1,32 - 1,56 (m, 2 H)	
146	 1-(3-dimetilsulamoil)benzoil) -N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 530,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,29 - 8,62 (m, 1 H), 7,40 - 7,89 (m, 7 H), 4,45 - 5,04 (m, 2 H), 3,39 - 3,66 (m, 2 H), 2,57 - 2,71 (m, 6 H), 2,16 - 2,32 (m, 1 H), 1,40 - 1,97 (m, 5 H), 0,52 - 1,03 (m, 3 H)	A

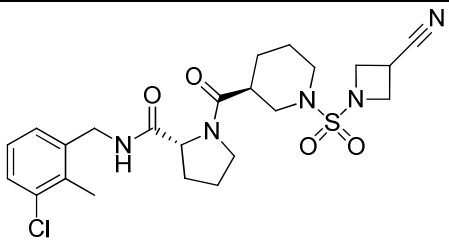
147	 N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 531,0 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,70 (d, J=7,53 Hz, 1 H), 7,63 - 8,09 (m, 5 H), 7,59 (dd, J=10,96, 5,38 Hz, 1 H), 4,50 - 4,57 (m, 1 H), 4,11 - 4,25 (m, 1 H), 3,40 - 3,63 (m, 2 H), 3,20 - 3,33 (m, 3 H), 2,15 - 2,32 (m, 1 H), 1,67 - 1,91 (m, 3 H), 0,90 - 1,26 (m, 1 H), - 0,07 - 0,67 (m, 4 H)	A

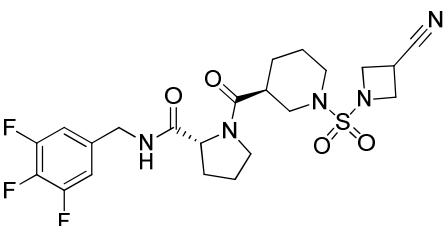
148	 (1R,3R,5R)-N-((R)-cyclopropyl(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)-2-(2-(methylamino)-5-(methylsulfonyl)benzoyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 554,2 (M+H)⁺	1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,82 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,60 – 7,79 (m, 4 H), 6,69 – 6,80 (m, 2 H), 4,97 (dd, J = 3,3, 11,7 Hz, 1 H), 4,62 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,09 (s, 3 H), 2,83 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 1,54 – 1,78 (m, 3 H), 1,11 – 1,23 (m, 2 H), 0,83 – 0,91 (m, 1 H), 0,53 – 0,69 (m, 2 H), 0,42 – 0,53 (m, 1 H), 0,36 (d,	S

			J = 4,4 Hz, 2 H).	
149	 1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-2-morfolinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 530,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,50 (t, J=5,97 Hz, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 2 H), 7,44 - 7,49 (m, 2 H), 4,25 - 4,40 (m, 3 H), 4,07 - 4,15 (m, 2 H), 3,91 - 4,01 (m, 3 H), 3,77 - 3,89 (m, 2 H), 3,56 - 3,69 (m, 2 H), 3,36 - 3,48 (m, 2 H), 2,89 - 3,08	M

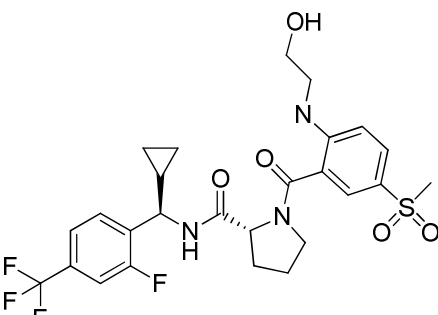
			(m, 2 H), 2,05 - 2,14 (m, 1 H), 1,90 - 2,00 (m, 1 H), 1,72 - 1,87 (m, 2 H)	
150	 N-((1R)-1-(4-clorofenil)etil)-1-(((3S)-1-((3-(metilsulfonyl)-1-azetidínil)sulfonyl)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 561,2 (M+H) ⁺	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,25-7,38 (m, 5H), 4,97 (quin, J=7,13 Hz, 1H), 4,54 (dd, J=2,13, 8,03 Hz, 1H), 4,15-4,29 (m, 4H), 3,90-4,02 (m, 1H), 3,80 (d l, J=12,54 Hz, 2H), 3,48-3,65 (m, 2H), 3,04 (dd, J=11,04, 12,70 Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,68-	A

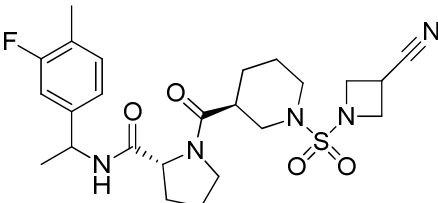
			2,89 (m, 2H), 2,32-2,42 (m, 1H), 2,09- 2,22 (m, 1H), 1,95-2,09 (m, 2H), 1,80- 1,90 (m, 2H), 1,67-1,72 (m, 1H), 1,57- 1,64 (m, 1H), 1,41 (d, J=6,95 Hz, 3H)	
151	 N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)- 1-(((3S)-1-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 588,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ 7,78- 7,90 (m, 2H), 7,29-7,51 (m, 4H), 5,36- 5,52 (m, 1H), 4,60 (dd, J=2,07, 8,09 Hz, 1H), 4,39-4,58 (m, 4H), 4,31 (dd, J=5,91, 8,91 Hz, 2H), 3,79-3,88 (m,	J

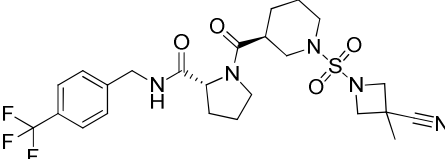
			2H), 3,51-3,63 (m, 2H), 2,99-3,14 (m, 1H), 2,84 (dt, J=2,80, 12,44 Hz, 1H), 2,75 (tt, J=3,52, 11,30 Hz, 1H), 2,44 (tdd, J=2,85, 6,47, 12,40 Hz, 1H), 2,10-2,23 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,79-1,91 (m, 2H), 1,62-1,76 (m, 2H), 1,50-1,62 (m, 1H)	
152	 N-(3-cloro-2-metilbenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-azetidini)sulfonil)-3-azetidini	LCMS-ESI (POS.) m/z: 508,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,20 (s, 1 H), 7,08 - 7,47 (m, 3 H), 4,16 - 4,54 (m, 3 H),	A

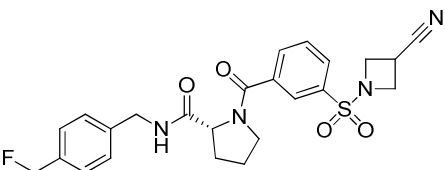
	piperidinil)carbonil)-D-prolinamida		3,99 - 4,13 (m, 2 H), 3,86 - 3,99 (m, 2 H), 3,73 - 3,85 (m, 1 H), 3,42 - 3,69 (m, 4 H), 2,57 - 2,89 (m, 3 H), 2,26 - 2,37 (m, 3 H), 2,07 - 2,16 (m, 1 H), 1,65 - 1,98 (m, 5 H), 1,28 - 1,57 (m, 2 H)	
153	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(3,4,5-trifluorobenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 514,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,67 - 8,72* (m, 1 H), 8,39 (t, J=6,10 Hz, 1 H), 7,14 - 7,21 (m, 2 H), 4,17 - 4,35 (m, 3 H), 3,99 -	C

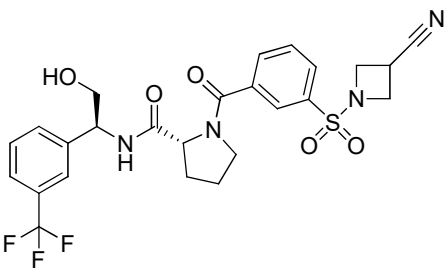
			4,09 (m, 2 H), 3,89 - 3,98 (m, 2 H), 3,75 - 3,82 (m, 1 H), 3,30 - 3,71 (m, 4 H), 2,70 - 2,86 (m, 2 H), 2,64 - 2,69 (m, 1 H), 2,27 - 2,35* (m, 1 H), 2,18 - 2,27* (m, 1 H), 2,04 - 2,17 (m, 1 H), 1,67 - 1,97 (m, 5 H), 1,35 - 1,56 (m, 2 H). 0 espectro aparece como mistura 3:1 de rotâmeros, *denota picos de rotâmeros	

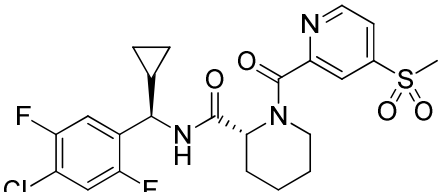
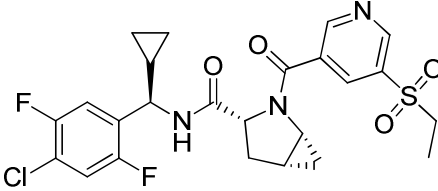
			mínimos resolvidos.	
154	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-((2-hidroxietil)amino)-5-(metilsulfonyl)benzoil)-D-prolinamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 572,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,89 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,69 (ddd, J = 8,4, 18,2, 20,8 Hz, 3 H), 7,57 (s, 1 H), 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,68 (t, 1 H), 4,54 - 4,81 (m, 3 H), 4,35 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 3,57 (q, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,21 - 3,36 (m, 9 H), 3,11 (s,	S

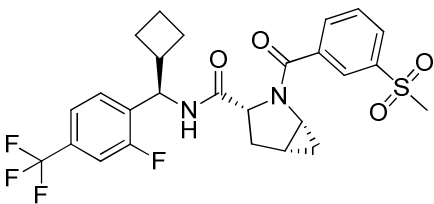
			2 H), 2,14 - 2,30 (m, 2 H), 1,60 - 1,82 (m, 3 H), 1,13 - 1,28 (m, 1 H), 0,54 - 0,65 (m, 1 H), 0,46 - 0,54 (m, 1 H), 0,39 (s, 2 H).	
155	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(-1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 506,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,06 - 8,62 (m, 1 H), 7,14 - 7,29 (m, 1 H), 6,93 - 7,13 (m, 2 H), 4,74 - 4,99 (m, 1 H), 4,23 - 4,48 (m, 1 H), 3,73 - 4,12 (m, 5 H), 3,47 - 3,66 (m, 4 H), 2,63 -	A

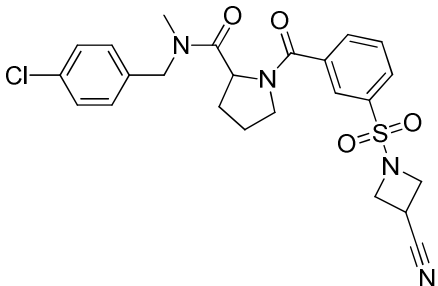
			2,89 (m, 3 H), 2,12 - 2,35 (m, 4 H), 1,61 - 2,11 (m, 6 H), 1,31 - 1,57 (m, 4 H)	
156	 1-(((3S)-1-((3-ciano-3-metil-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 542,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,57 (d, J=8,04 Hz, 2 H), 7,38 - 7,46 (m, 1 H), 7,35 (d, J=7,78 Hz, 2 H), 4,60 (dd, J=8,04, 1,82 Hz, 1 H), 4,49 - 4,55 (m, 1 H), 4,37 - 4,46 (m, 1 H), 4,18 (d, J=8,04 Hz, 2 H), 3,73 - 3,81 (m, 4 H), 2,95 (dd,	M

			J=12,72, 10,90 Hz, 1 H), 2,63 - 2,82 (m, 2 H), 2,41 - 2,51 (m, 1 H), 2,12 - 2,25 (m, 1 H), 2,01 - 2,11 (m, 1 H), 1,58 - 1,96 (m, 8 H), 1,45 - 1,56 (m, 1 H), 1,21 - 1,35 (m, 2 H)	
157	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(fluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 485,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,57 (t, J=5,97 Hz, 1 H), 7,62 - 8,06 (m, 4 H), 6,94 - 7,44 (m, 4 H), 5,38 - 5,47 (m, 1 H), 5,29 - 5,35 (m, 1 H),	F

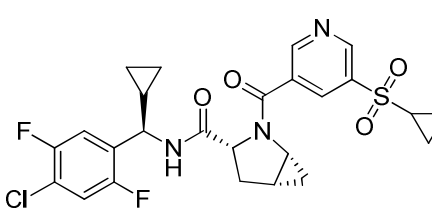
			3,78 - 4,55 (m, 8 H), 3,60 - 3,67 (m, 2 H), 2,17 - 2,31 (m, 1 H), 1,76 - 1,97 (m, 3 H)	
158	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benz oil)-N-((1S)-2-hidróxi-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 551,0 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,30 - 8,60 (m, 1 H), 7,44 - 8,04 (m, 8 H), 4,66 - 5,05 (m, 2 H), 4,32 - 4,60 (m, 1 H), 3,83 - 4,08 (m, 4 H), 3,34 - 3,72 (m, 5 H), 2,21 - 2,32 (m, 1 H), 1,72 - 1,90 (m, 3 H)	A

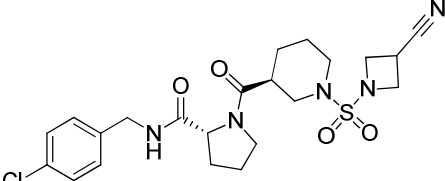
159	 (2R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(4-(metilsulfonil)-2-piridinil)carbonil)-2-piperidinacarboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 512,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,79 - 9,01 (m, 1 H), 8,44 - 8,70 (m, 1 H), 7,95 - 8,09 (m, 2 H), 7,45 - 7,67 (m, 2 H), 4,42 - 5,20 (m, 2 H), 3,39 (d, J=13,23 Hz, 4 H), 3,00 - 3,13 (m, 1 H), 2,16 (s l, 1 H), 1,11 - 1,75 (m, 6 H), 0,29 - 0,62 (m, 4 H)	C
160	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((5-(etilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-2-piperidinacarboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 524,0 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,85 - 9,20 (m, 2 H), 8,19 - 8,73 (m, 2 H), 7,55 - 7,69 (m, 1 H)	H

	piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida		H), 7,30 - 7,53 (m, 1 H), 4,62 - 5,00 (m, 1 H), 3,97 - 4,56 (m, 1 H), 3,28 - 3,79 (m, 3 H), 2,54 - 2,81 (m, 1 H), 1,54 - 1,88 (m, 2 H), 1,04 - 1,26 (m, 5 H), 0,40 - 0,85 (m, 3 H), -0,31 - 0,39 (m, 3 H)	
161	 (1R,3R,5R)-N-((R)-cyclobutyl(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)fenil)methyl)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-	LCMS-ESI (POS.) m/z: 539,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,54 (d, J=7,79 Hz, 1 H) 7,35 - 8,24 (m, 7 H) 4,62 - 5,11 (m, 2 H) 3,21 - 3,28 (m, 4 H) 2,52 - 2,59 (m, 1	A

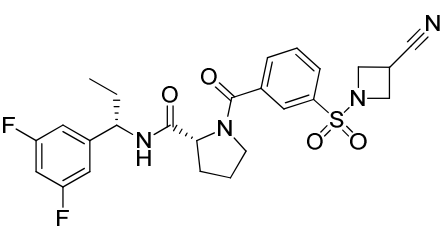
	azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida		H) 1,13 - 2,35 (m, 9 H) 0,62 - 1,13 (m, 2 H)	
162	 N-(4-clorobenzil)-1-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-metilprolinamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 501,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,13 (t, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,00 (dt, J = 1,6, 7,4 Hz, 2 H), 7,81 (td, J = 1,3, 7,9 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,38 - 7,42 (m, 1 H), 7,32 (dd, J = 2,2, 8,2 Hz, 2 H), 5,08 (dt, J = 5,6, 8,2 Hz, 1 H), 4,42 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 4,00 -	A

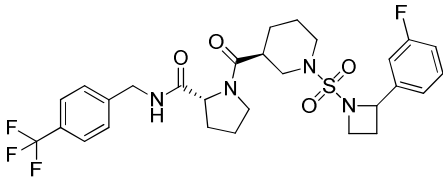
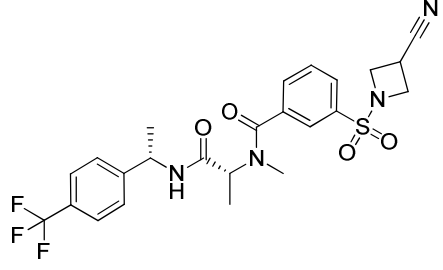
571/1330

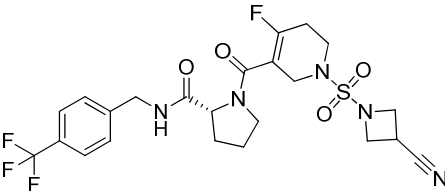
			4,22 (m, 3 H), 3,91 - 3,97 (m, 2 H), 3,70 (dq, J = 6,1, 6,7, 13,5 Hz, 1 H), 3,55 - 3,62 (m, 1 H), 3,52 (ddt, J = 2,4, 6,2, 12,4 Hz, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,39 - 2,54 (m, 1 H), 2,02 - 2,12 (m, 1 H), 1,89 - 2,02 (m, 2 H).	
163	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((5-(ciclopropilsulfonil)-3-	LCMS-ESI (POS.) m/z: 536,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,84 - 9,29 (m, 2 H), 8,17 - 8,75 (m, 2 H), 7,25 - 7,72 (m, 2 H), 4,65 -	H

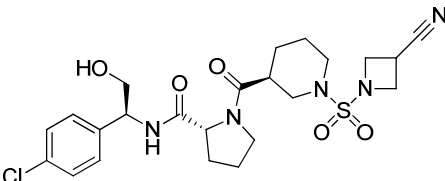
	piridinil)carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida		5,02 (m, 1 H), 4,01 - 4,58 (m, 1 H), 3,28 - 3,86 (m, 1 H), 2,96 - 3,20 (m, 1 H), 2,54 - 2,83 (m, 1 H), 1,52 - 1,85 (m, 2 H), 1,04 - 1,33 (m, 6 H), -0,32 - 0,98 (m, 6 H)	
164	 N-(4-clorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 494,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,67* (t, J=5,84 Hz, 1 H), 8,31 (t, J=6,03 Hz, 1 H), 7,34 - 7,41 (m, 2 H), 7,23 - 7,29 (m, 2 H), 4,19 - 4,50 (m, 3 H), 4,01 -	C

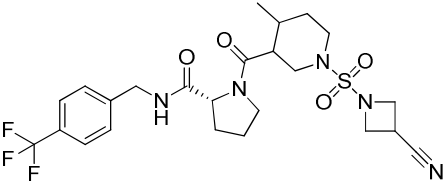
			4,10 (m, 2 H), 3,90 - 3,98 (m, 2 H), 3,75 - 3,83 (m, 1 H), 3,30 - 3,68 (m, 4 H), 2,72 - 2,86 (m, 2 H), 2,64 (tdd, J=11,09, 11,09, 3,44, 3,31 Hz, 1 H), 2,25 - 2,33* (m, 1 H), 2,16 - 2,25* (m, 1 H), 2,04 - 2,13 (m, 1 H), 1,67 - 1,98 (m, 5 H), 1,35 - 1,54 (m, 2 H). 0 espectro aparece como mistura 2:1 de rotâmeros,	

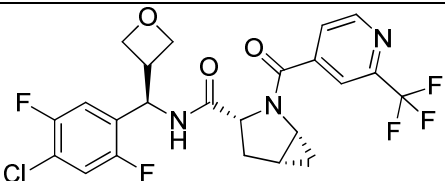
			*denota picos de rotâmeros mínimos resolvidos.	
165	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-N-((1S)-1-(3,5-difluorofenil)propil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 517,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,17 - 8,48 (m, 1 H), 6,63 - 8,02 (m, 7 H), 4,50 - 4,74 (m, 2 H), 3,75 - 4,09 (m, 4 H), 3,44 - 3,70 (m, 3 H), 2,21 - 2,38 (m, 1 H), 1,46 - 2,05 (m, 5 H), 0,67 - 0,97 (m, 3 H)	A

166	 1-(((3S)-1-((-2-(3-fluorofenil)-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (NEG.) m/z: 595,2 (M-H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24-8,75 (m, 1H), 7,60-7,74 (m, 2H), 7,06-7,51 (m, 6H), 5,06-5,21 (m, 1H), 4,21-4,47 (m, 3H), 3,79-3,95 (m, 1H), 3,35-3,73 (m, 6H), 2,57-2,73 (m, 2H), 2,02-2,39 (m, 3H), 1,51-2,02 (m, 5H), 1,11-1,41 (m, 2H)	J
167	 3-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-N-metil-N-((1R)-1-metil-2-oxo-2-(((1S)-1-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 543,0 (M+Na)⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,89 - 8,01 (m, 2 H), 7,58 - 7,84 (m, 4 H), 7,40 - 7,52 (m, 2 H), 6,81 -	C

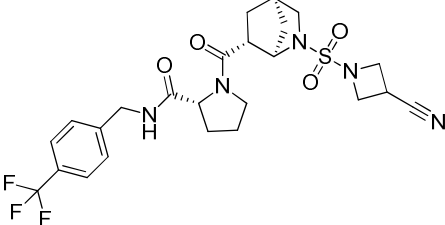
	(trifluorometil)fenil)etil)amino)etil)benzamida		6,97 (m, 1 H), 5,08 - 5,24 (m, 2 H), 4,12 - 4,22 (m, 2 H), 3,99 - 4,10 (m, 2 H), 3,34 - 3,44 (m, 1 H), 2,88 - 3,19 (m, 3 H), 1,46 - 1,56 (m, 6 H)	
168	 1-((1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-4-fluoro-1,2,5,6-tetra-hidro-3-piridinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 544,2 (M+H) ⁺	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,58 (m, J=8,04 Hz, 2 H), 7,28 - 7,45 (m, 2 H), 7,16 - 7,26 (m, 1 H), 4,67 (dd, J=7,66, 4,02 Hz, 1 H), 4,51 - 4,61 (m, 1 H), 4,29 - 4,51	M

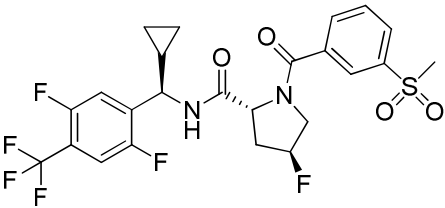
			(m, 1 H), 4,02 - 4,18 (m, 5 H), 3,83 - 4,01 (m, 1 H), 3,55 - 3,64 (m, 3 H), 3,38 - 3,53 (m, 2 H), 2,51 - 2,62 (m, 1 H), 2,40 - 2,51 (m, 2 H), 2,01 - 2,20 (m, 2 H), 1,88 - 2,01 (m, 1 H)	
169	 N-((1S)-1-(4-clorofenil)-2-hidroxietil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 524,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,12 (d, J=8,04 Hz, 1 H), 7,19 - 7,45 (m, 4 H), 4,77 - 4,87 (m, 1 H), 4,49 - 4,54 (m, 1 H), 4,33 (d l,	A

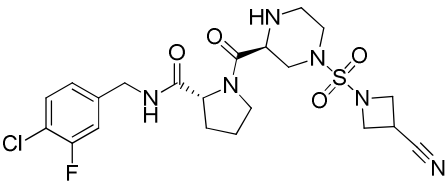
			J=4,41 Hz, 1 H), 3,98 - 4,11 (m, 2 H), 3,89 - 3,95 (m, 1 H), 3,96 (s, 1 H), 3,70 - 3,84 (m, 1 H), 3,27 - 3,61 (m, 6 H), 2,70 - 2,90 (m, 2 H), 2,60 - 2,66 (m, 1 H), 2,00 - 2,22 (m, 1 H), 1,59 - 1,91 (m, 5 H), 1,30 - 1,56 (m, 2 H)	
170	 1-((-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-4-metil-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1H-imidazolidin-2-ona	LCMS-ESI (POS.) m/z: 565,2 (M+Na)+	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,58 (t, J=8,19 Hz, 2 H), 7,28 - 7,45 (m, 3 H), 4,38 - 4,65	M

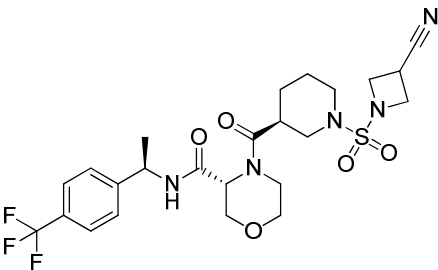
	(trifluorometil)benzil)- D-prolinamida		(m, 3 H), 4,00 - 4,19 (m, 4 H), 3,00 - 3,78 (m, 8 H), 2,85 (d ld, J=9,12, 4,56 Hz, 1 H), 2,31 - 2,52 (m, 1 H), 2,10 - 2,28 (m, 2 H), 1,56 - 2,08 (m, 4 H), 1,05 (d, J=7,26 Hz, 1 H), 0,75 - 0,87 (m, 1 H)	
171	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4- cloro-2,5- difluorofenil)3- oxetanil)metil)-2-((2- (trifluorometil)-4- piridinil)carbonil)-2- azabicciclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 516,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,69 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,88 - 8,02 (m, 1 H), 7,61 - 7,73 (m, 1 H),	Q

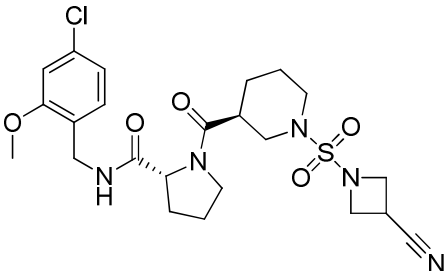
			7,44 (dd, J = 6,3, 9,7 Hz, 1 H), 5,41 (t, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,87 (dd, J = 3,6, 11,3 Hz, 1 H), 4,63 (dd, J = 6,3, 7,7 Hz, 1 H), 4,46 – 4,54 (m, 1 H), 4,37 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,16 – 4,26 (m, 1 H), 3,36 – 3,47 (m, 1 H), 1,67 – 1,78 (m, 1 H), 1,08 – 1,19 (m, 1 H), 0,66 – 0,81 (m, 1 H).	

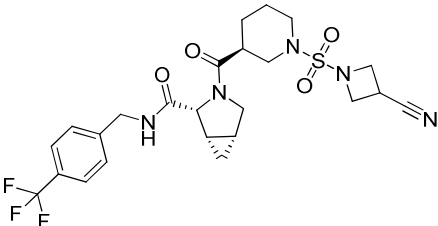
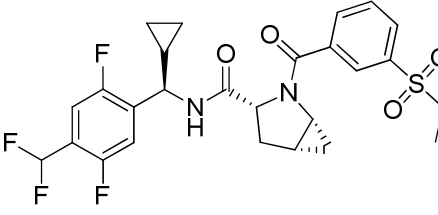
172	 1-(((1R,4R,6R)-2-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-azabíclíco[2.2.1]hept-6-il)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 540,2 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ 7,50-7,65 (m, 2H), 7,31-7,44 (m, 3H), 4,56 (dd, J=2,33, 8,03 Hz, 1H), 4,46-4,53 (m, 1H), 4,38-4,45 (m, 1H), 4,01-4,19 (m, 5H), 3,54-3,70 (m, 2H), 3,41 (tt, J=6,32, 8,76 Hz, 1H), 3,21-3,30 (m, 1H), 3,11 (dd, J=5,29, 8,50 Hz, 1H), 3,06 (d, J=8,81 Hz, 1H), 2,65 (s l, 1H), 2,41 (tdd, J=3,01, 6,44, 12,32 Hz, 1H),	M

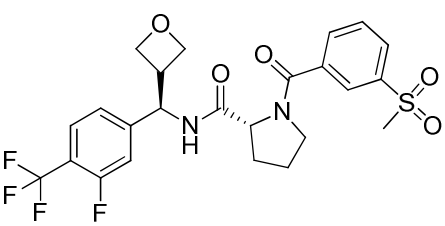
			2,14-2,23 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 2H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,58-1,69 (m, 1H)	
173	 (4S)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 549,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,88 (d, J=7,27 Hz, 1 H), 7,66 - 8,15 (m, 5 H), 7,38 - 7,62 (m, 1 H), 5,19 - 5,42 (m, 1 H), 4,52 - 4,73 (m, 2 H), 3,83 - 3,99 (m, 1 H), 3,49 - 3,67 (m, 1 H), 3,23 - 3,34 (m, 3 H), 2,52 - 2,59 (m, 1 H),	C

			1,83 - 2,07 (m, 1 H), 0,84 - 1,32 (m, 1 H), - 0,25 - 0,63 (m, 4 H)	
174	 N-(4-cloro-3-fluorobenzil)-1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-2-piperazinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 513,0 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,30-7,45 (m, 2H), 6,93-7,14 (m, 2H), 4,53-4,73 (m, 1H), 4,26-4,50 (m, 2H), 4,06-4,25 (m, 4H), 3,80-3,90 (m, 1H), 3,68-3,80 (m, 2H), 3,59-3,68 (m, 1H), 3,41-3,59 (m, 2H), 3,15 (d l, J=13,37 Hz, 1H), 2,80-3,00 (m, 4H), 2,37-2,51 (m,	E

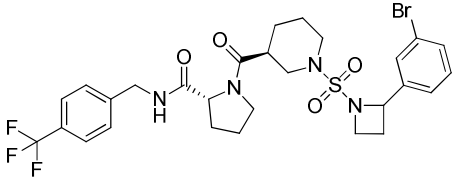
			1H), 1,90-2,23 (m, 3H)	
175	 (3R)-4-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-morfolinacarboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 558,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,41 - 8,63 (m, 1 H), 7,68 (d l, J=8,17 Hz, 2 H), 7,44 - 7,58 (m, 3 H), 4,92 - 5,10 (m, 1 H), 4,49 - 4,77 (m, 1 H), 4,44 (d l, J=11,81 Hz, 1 H), 4,23 - 4,48 (m, 1 H), 3,89 - 4,14 (m, 5 H), 3,27 - 3,84 (m, 5 H), 2,71 - 2,97	B

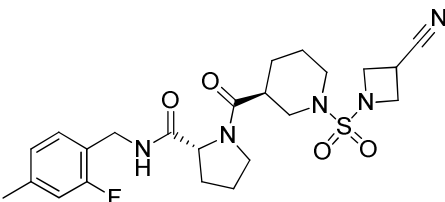
			(m, 3 H), 1,76 - 1,92 (m, 1 H), 1,63 - 1,76 (m, 1 H), 1,22 - 1,58 (m, 5 H)	
176	 N-(4-cloro-2-metoxibenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 524,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,05 - 8,50 (m, 1 H), 6,87 - 7,21 (m, 3 H), 4,29 - 4,51 (m, 1 H), 4,11 - 4,27 (m, 2 H), 3,72 - 4,12 (m, 8 H), 3,43 - 3,70 (m, 4 H), 2,59 - 2,91 (m, 3 H), 1,69 - 2,34 (m, 6 H), 1,32 - 1,58 (m, 2 H)	A

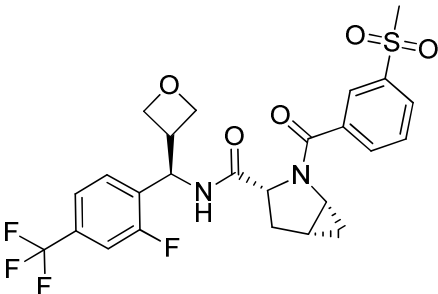
177	 (1S, 2R, 5R)-3-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-3-azabíciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 540,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,38 - 7,74 (m, 1 H), 5,96 - 6,20 (m, 1 H), 5,92 - 6,47 (m, 1 H), 4,40 - 4,69 (m, 3 H), 4,01 - 4,16 (m, 4 H), 3,60 - 3,92 (m, 4 H), 3,39 - 3,49 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 1,57 - 2,02 (m, 6 H), 0,77 - 1,00 (m, 2 H)	C
178	 (1R, 3R, 5R)-N-((R)-ciclopropil(4-(difluorometil)-2,5-	LCMS-ESI (POS.) m/z: 539,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,33 - 8,74 (m, 1 H), 7,03 - 8,19 (m, 6 H), 4,94 (dd,	C

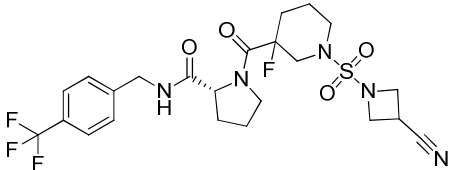
	difluorofenil)metil)-2-(3-(etilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida		J=11,42, 3,63 Hz, 2 H), 4,53 (t l, J=7,91 Hz, 1 H), 3,18 - 3,44 (m, 2 H), 2,56 (td, J=12,59, 6,23 Hz, 1 H), 1,51 - 1,80 (m, 2 H), 1,03 - 1,26 (m, 4 H), - 0,27 - 0,95 (m, 5 H)	
179	N-((R)-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida 	LCMS-APCI (POS.) m/z: 529,1 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,23 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,05 - 8,13 (m, 2 H), 7,96 (dt, J = 1,4, 7,7 Hz, 1 H), 7,63 - 7,81 (m, 3 H), 7,31 - 7,38 (m, 2 H), 7,20 (dd,	A

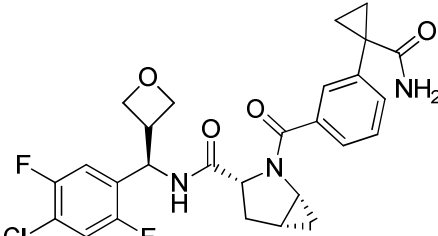
			$J = 5,2, 9,2$ $\text{Hz}, 1 \text{ H}),$ $5,45 - 5,52$ $(\text{m}, 1 \text{ H}),$ $4,88 (\text{d}, J =$ $14,2 \text{ Hz}, 5$ $\text{H}), 4,64 -$ $4,72 (\text{m}, 2$ $\text{H}), 4,55 -$ $4,62 (\text{m}, 1$ $\text{H}), 4,44 -$ $4,54 (\text{m}, 2$ $\text{H}), 3,71 -$ $3,78 (\text{m}, 1$ $\text{H}), 3,66 (\text{dt},$ $J = 7,2, 10,2$ $\text{Hz}, 1 \text{ H}),$ $3,53 (\text{dddd}, J$ $= 5,4, 7,0,$ $10,2, 13,7$ $\text{Hz}, 2 \text{ H}),$ $3,37 (\text{s}, 1$ $\text{H}), 3,19 (\text{s},$ $4 \text{ H}), 2,36$ $(\text{tdd}, J =$ $5,6, 8,9,$ $11,8 \text{ Hz}, 1$ $\text{H}), 1,96 -$ $2,06 (\text{m}, 1$	

			H), 1,81 - 1,96 (m, 3 H).	
180	 1-(((3S)-1-((-2-(3-bromofenil)-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 657,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26-8,76 (m, 1H), 7,58-7,83 (m, 3H), 7,24-7,58 (m, 5H), 5,05-5,19 (m, 1H), 4,23-4,47 (m, 3H), 3,80-3,96 (m, 1H), 3,42-3,78 (m, 6H), 2,60-2,75 (m, 2H), 2,01-2,37 (m, 3H), 1,55-2,01 (m, 5H), 1,10-1,45 (m, 2H)	J

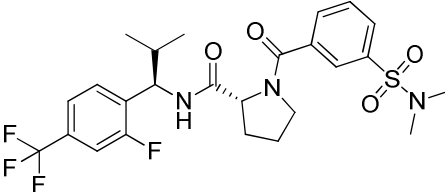
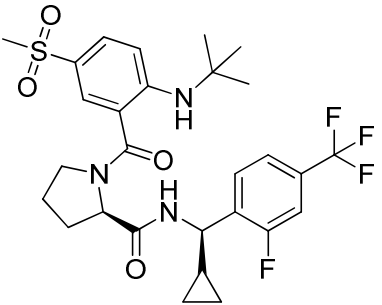
181	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-metilbenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 492,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,09 - 7,24 (m, 2 H), 6,80 - 6,96 (m, 2 H), 4,50 - 4,60 (m, 1 H), 4,35 - 4,47 (m, 2 H), 4,04 - 4,16 (m, 4 H), 3,69 - 3,79 (m, 2 H), 3,52 - 3,63 (m, 2 H), 3,37 - 3,47 (m, 1 H), 2,91 - 3,03 (m, 1 H), 2,64 - 2,82 (m, 2 H), 2,27 - 2,40 (m, 4 H), 2,10 - 2,24 (m, 1 H), 1,97 - 2,08 (m, 1	A

			H), 1,86 - 1,97 (m, 2 H), 1,75 - 1,83 (m, 1 H), 1,49 - 1,71 (m, 2 H)	
182	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 541,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 8,39 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,10 - 8,15 (m, 2 H), 7,79 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,48 - 7,58 (m, 3 H), 5,66 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 5,01 (dd, J = 4,2, 11,4 Hz, 1 H), 4,61 - 4,70 (m, 2 H), 4,37 - 4,42 (m, 1 H), 3,52 - 3,62 (m, 1 H),	A

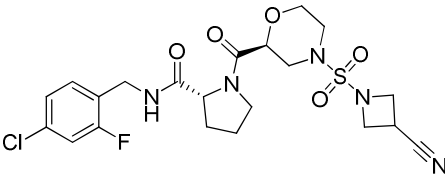
			3,19 (s, 3 H), 2,67 (dddd, J = 1,1, 6,5, 11,5, 13,3 Hz, 1 H), 1,91 (dd, J = 4,2, 13,6 Hz, 1 H), 1,77 - 1,84 (m, 1 H), 1,25 (td, J = 2,7, 5,3 Hz, 1 H), 0,90 (dtd, J = 1,1, 5,7, 9,0 Hz, 1 H).	
183	 1-((-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-fluoro-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 546,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,46 - 8,56 (m, 1 H), 7,68 (d, J=8,17 Hz, 2 H), 7,44 - 7,48 (m, 2 H), 4,29 - 4,74 (m, 3 H), 4,02 - 4,09 (m, 2 H), 3,88 -	M

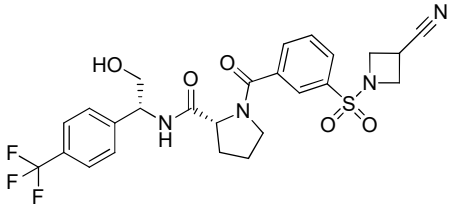
			3,98 (m, 2 H), 3,68 - 3,88 (m, 3 H), 3,33 - 3,63 (m, 3 H), 2,90 - 2,99 (m, 1 H), 2,03 - 2,23 (m, 2 H), 1,59 - 2,01 (m, 6 H)	
184	 (1R,3R,5R)-2-(3-(1-carbamoylcyclopropyl)benzoyl)-N-((R)-(4-chloro-2,5-difluorophenyl)(3-oxetanil)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 530,2 (M+H) ⁺	¹ H RMN (Metanol-d ₄) δ: 7,88 - 7,81 (m, 1H), 7,72 (d, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,4, 6,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,4, 6,3 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,98	V

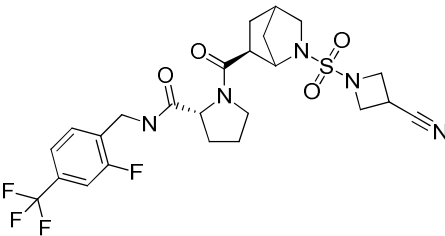
			(dd, J = 11,4, 4,2 Hz, 1H), 4,83 (t, J = 7,6, 6,5 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 7,8, 6,4 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,59 – 3,45 (m, 1H), 3,42 – 3,35 (m, 1H), 3,35 – 3,30 (m, 2H), 2,73 – 2,55 (m, 1H), 1,91 (dd, J = 13,5, 4,2 Hz, 1H), 1,83 – 1,73 (m, 1H), 1,61 – 1,48 (m, 2H), 1,29 – 1,21 (m, 1H), 1,21 – 1,09 (m, 2H), 0,90 – 0,82 (m, 1H)	

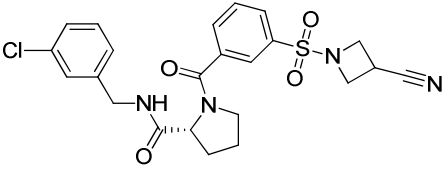
185	 1-(3-dimetilsulamoil)benzoil)-N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 544,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,26 - 8,56 (m, 1 H), 7,40 - 7,91 (m, 7 H), 4,45 - 4,93 (m, 2 H), 3,41 - 3,63 (m, 2 H), 2,53 - 2,75 (m, 6 H), 2,12 - 2,36 (m, 1 H), 1,59 - 2,06 (m, 4 H), 0,47 - 1,07 (m, 6 H)	A
186	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-((2-metil-2-propanil)amino)-5-	LCMS-APCI (POS.) m/z: 584,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm 7,73 (dd, 1 H), 7,69 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 9,5, 29,4 Hz, 2 H),	S

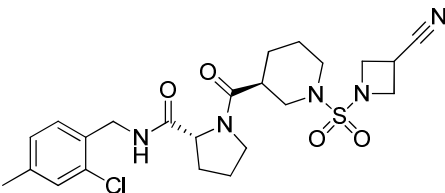
	(metilsulfonil)benzoil)- D-prolinamida		7,11 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,64 – 4,69 (m, 1 H), 4,59 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 3,45 – 3,54 (m, 1 H), 3,39 – 3,46 (m, 1 H), 3,07 (s, 3 H), 2,33 – 2,43 (m, 1 H), 1,84 – 1,95 (m, 3 H), 1,43 (s, 8 H), 1,31 (s, 3 H), 0,85 – 0,96 (m, 1 H), 0,67 – 0,75 (m, 1 H), 0,50 – 0,62 (m, 2 H), 0,41 – 0,49 (m, 1 H).	

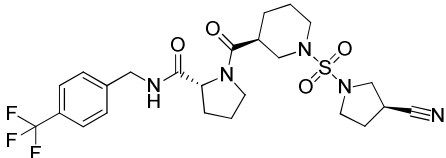
187	 N-(4-cloro-2-fluorobenzil)-1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-morfolínil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 514,0 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,22-7,27 (m, 1H), 7,05-7,17 (m, 3H), 4,56-4,78 (m, 1H), 4,37-4,52 (m, 2H), 4,12-4,22 (m, 5H), 3,91-4,02 (m, 1H), 3,81 (ddd, J=4,04, 8,09, 10,47 Hz, 1H), 3,61-3,74 (m, 2H), 3,42-3,56 (m, 3H), 3,19 (dd, J=9,48, 12,70 Hz, 1H), 3,05 (ddd, J=3,27, 10,70, 12,47 Hz, 1H), 2,35-2,43 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 1H),	C

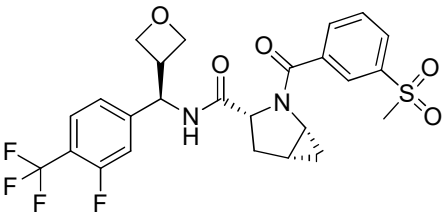
			1,86-2,04 (m, 2H)	
188	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoil)-N-((1R)-2-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 551,0 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,48 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 7,18 - 8,03 (m, 8 H), 4,87 - 4,96 (m, 1 H), 4,60 (d ld, J=7,91, 5,06 Hz, 1 H), 3,78 - 4,03 (m, 4 H), 3,41 - 3,70 (m, 5 H), 3,38 - 4,07 (m, 1 H), 2,19 - 2,34 (m, 1 H), 1,70 - 2,02 (m, 3 H)	A

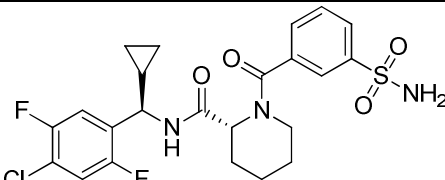
189	 1-((2-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-azabíciclo[2.2.1]hept-6-il)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 558,2 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,41-7,54 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 4,40-4,61 (m, 3H), 4,02-4,19 (m, 5H), 3,48-3,82 (m, 2H), 3,35-3,47 (m, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 3,04-3,19 (m, 2H), 2,62-2,72 (m, 1H), 2,35-2,48 (m, 1H), 2,13-2,24 (m, 1H), 1,97-2,09 (m, 1H), 1,74-1,97 (m, 3H), 1,63-1,73 (m, 1H)	M

190	 N-(3-clorobenzil)-1-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS- APCI (NEG.) m/z: 485,1 (M-H)	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,14 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,94 – 8,04 (m, 2 H), 7,79 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,36 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,19 – 7,34 (m, 3 H), 4,60 (dd, J = 5,9, 8,1 Hz, 1 H), 4,44 (q, J = 15,4 Hz, 2 H), 4,11 (td, J = 1,1, 8,7 Hz, 2 H), 3,93 (ddd, J = 4,8, 6,2, 8,5 Hz, 2 H), 3,54 (dddd, J = 5,3, 7,7, 15,0, 17,7 Hz, 2 H), 2,32 – 2,41 (m, 1 H),	A

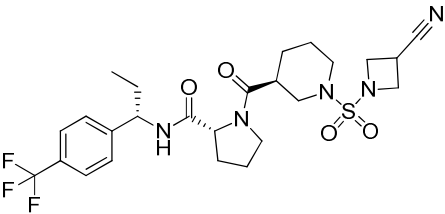
			1,99 - 2,06 (m, 2 H), 1,86 - 1,96 (m, 1 H).	
191	 N-(2-cloro-4-metilbenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 508,2 (M+H) ⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,25 (s, 1 H), 7,05 - 7,31 (m, 3 H), 4,16 - 4,53 (m, 3 H), 4,01 - 4,10 (m, 2 H), 3,89 - 3,99 (m, 2 H), 3,73 - 3,82 (m, 1 H), 3,42 - 3,72 (m, 4 H), 3,31 - 3,38 (m, 3 H), 2,71 - 2,89 (m, 2 H), 2,61 - 2,70 (m, 1 H),	A

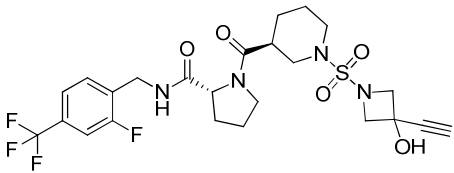
			2,48 - 2,52 (m, 5 H), 2,02 - 2,24 (m, 1 H), 1,62 - 2,00 (m, 5 H), 1,31 - 1,60 (m, 2 H)	
192	 1-(((3S)-1-(((3S)-3-ciano-1-pirrolidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 542,2 (M+Na) ⁺	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,57 (d 1, J=7,88 Hz, 2 H), 7,31 - 7,45 (m, 3 H), 4,34 - 4,66 (m, 3 H), 3,80 (d 1, J=12,44 Hz, 2 H), 3,56 - 3,70 (m, 3 H), 3,42 - 3,56 (m, 3 H), 3,17 (quin, J=6,38 Hz, 1 H), 2,93 - 3,10 (m, 1 H),	M

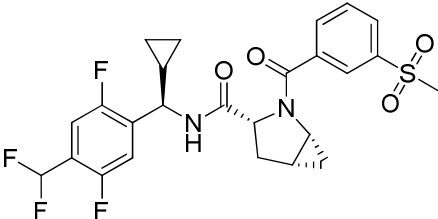
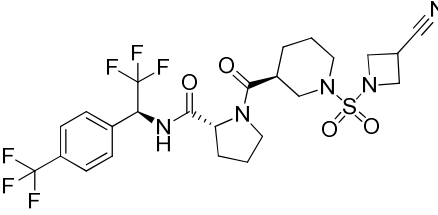
			2,69 - 2,93 (m, 2 H), 2,14 - 2,43 (m, 4 H), 1,45 - 2,12 (m, 6 H)	
193	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 541,1 (M+H) ⁺	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 8,39 (t, 1 H), 8,09 - 8,15 (m, 2 H), 7,79 (t, 1 H), 7,71 (t, 1 H), 7,29 - 7,35 (m, 2 H), 5,40 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 5,02 (dd, J = 4,3, 11,4 Hz, 1 H), 4,84 (dd, J = 6,5, 7,7 Hz, 1 H), 4,67 (dd, J = 6,4, 7,9 Hz, 1 H), 4,61 (t, J =	A

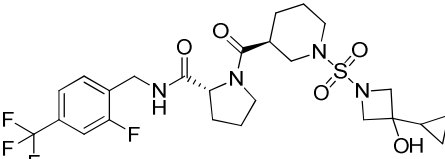
			6,3 Hz, 1 H), 4,46 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 3,50 (dtt, J = 6,1, 7,8, 10,2 Hz, 1 H), 3,37 (s, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 2,69 (dddd, J = 1,1, 6,5, 11,4, 13,5 Hz, 1 H), 1,93 (dd, 1 H), 1,78 - 1,86 (m, 1 H), 1,28 (td, J = 2,7, 5,3 Hz, 1 H), 0,91 (dtd, J = 1,0, 5,7, 8,9 Hz, 1 H).	
194	 (2R)-N-((R)-(4-cloro- 2,5- difluorofenil)(cicloprop il)metil)-1-(3-	LCMS- ESI (NEG.) m/z: 510,0 (M-H)-	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 8,05 - 8,16 (m, 1 H), 7,92 - 8,04 (m, 1	C

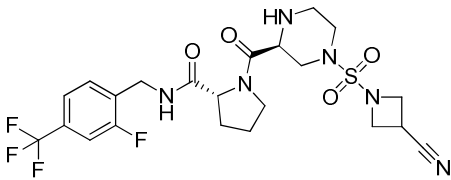
	sulfamoylbenzoil)-2-piperidinacarboxamida		H), 7,66 - 7,78 (m, 1 H), 7,59 (t, J=7,77 Hz, 1 H), 7,40 - 7,48 (m, 1 H), 7,04 - 7,20 (m, 2 H), 5,32 - 5,84 (m, 2 H), 4,72 (t, J=6,84 Hz, 1 H), 4,48 (dd, J=8,55, 7,20 Hz, 1 H), 3,57 - 3,88 (m, 1 H), 3,40 - 3,54 (m, 1 H), 1,94 - 2,28 (m, 3 H), 1,80 - 1,93 (m, 1 H), 1,06 (d, J=3,11 Hz, 1 H), 0,48 - 0,65 (m, 2 H), 0,17 - 0,47 (m, 2 H)	

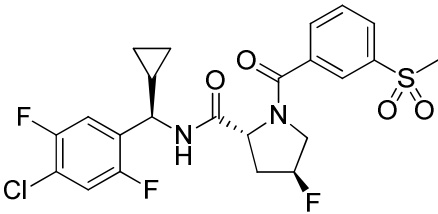
195	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 556,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,15 (d, J=8,30 Hz, 1 H), 7,50 - 7,75 (m, 4 H), 4,68 - 4,84 (m, 1 H), 4,29 - 4,48 (m, 1 H), 3,88 - 4,10 (m, 4 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 3,28 - 3,48 (m, 2 H), 2,68 - 2,88 (m, 2 H), 2,58 - 2,66 (m, 1 H), 1,18 - 2,26 (m, 12 H), 0,79 - 0,91 (m, 3 H)	A

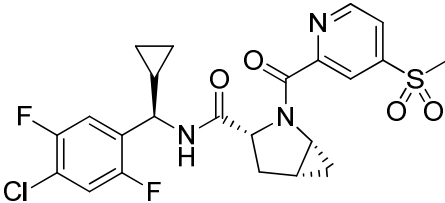
196	 1-(((3S)-1-((3-ethinil-3-hidróxi-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 561,0 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,29-7,47 (m, 4H), 4,56-4,63 (m, 1H), 4,42-4,56 (m, 2H), 4,09-4,15 (m, 2H), 4,02 (dd, J=3,63, 8,29 Hz, 2H), 3,73-3,85 (m, 2H), 3,53-3,65 (m, 2H), 2,93-3,05 (m, 2H), 2,76-2,86 (m, 1H), 2,71-2,76 (m, 1H), 2,37-2,47 (m, 1H), 2,09-2,24 (m, 1H), 1,99-2,09 (m, 1H), 1,77-1,96 (m, 3H), 1,53-1,72 (m, 3H)	J

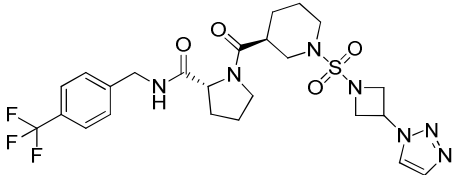
197	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(4-(difluorometil)-2,5-difluorofenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 525,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,34 - 8,73 (m, 1 H), 7,62 - 8,22 (m, 4 H), 6,99 - 7,58 (m, 2 H), 6,98 - 7,37 (m, 1 H), 4,03 - 5,05 (m, 3 H), 1,50 - 1,81 (m, 2 H), 1,02 - 1,25 (m, 2 H), -0,27 - 0,97 (m, 5 H)	C
198	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidil)carbonil)-N-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 596,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,22 (d, J=9,34 Hz, 1 H), 7,64 - 7,94 (m, 4 H), 5,89 (s, 1 H), 4,44 (dd, J=8,56, 4,15 Hz, 1 H),	A

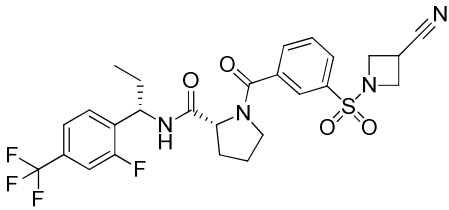
			4,01 - 4,14 (m, 2 H), 3,89 - 4,01 (m, 2 H), 3,74 - 3,85 (m, 1 H), 3,27 - 3,64 (m, 4 H), 2,72 - 2,91 (m, 2 H), 2,56 - 2,69 (m, 1 H), 2,01 - 2,22 (m, 1 H), 1,30 - 1,92 (m, 7 H)	
199	 1-(((3S)-1-((3-ciclopropil-3-hidróxi-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 577,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,40-7,51 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H), 4,59 (dd, J=2,18, 7,98 Hz, 1H), 4,43-4,57 (m, 2H), 3,73-	J

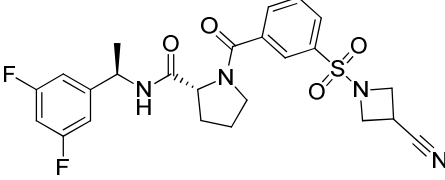
			3,83 (m, 4H), 3,51-3,69 (m, 4H), 2,96 (dd, J=10,88, 12,65 Hz, 1H), 2,67- 2,82 (m, 2H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,09- 2,23 (m, 1H), 1,98-2,09 (m, 1H), 1,76- 1,95 (m, 3H), 1,50-1,72 (m, 3H), 1,24 (tt, J=5,21, 8,32 Hz, 1H), 0,53-0,64 (m, 2H), 0,42- 0,49 (m, 2H)	
200	 1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-2-piperazinil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 547,2 (M+Na)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,42 - 7,50 (m, 1 H), 7,34 - 7,42 (m, 2 H), 7,31 (d, J=9,95 Hz, 1	M

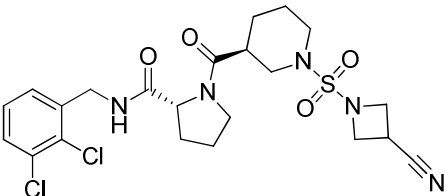
			H), 4,43 - 4,62 (m, 3 H), 4,09 - 4,19 (m, 4 H), 3,76 - 3,95 (m, 1 H), 3,66 - 3,73 (m, 2 H), 3,41 - 3,63 (m, 3 H), 3,14 (d l, J=13,68 Hz, 1 H), 2,74 - 2,97 (m, 3 H), 2,36 - 2,53 (m, 1 H), 2,01 - 2,20 (m, 2 H), 1,78 - 1,99 (m, 2 H)	
201	 (4S)-N-((R)-(4-cloro- 2,5- difluorofenil)(cicloprop il)metil)-4-fluoro-1-(3-	LCMS- ESI (POS.) m/z: 515,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,46 - 8,85 (m, 1 H), 7,26 - 8,13 (m, 6 H), 5,21 - 5,45 (m, 1	C

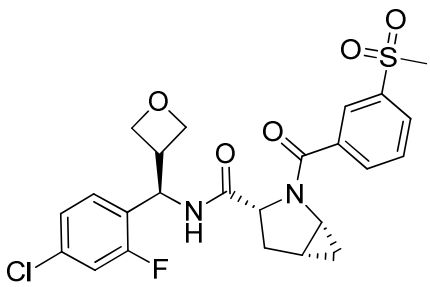
	(metilsulfonil)benzoil)- D-prolinamida		H), 3,88 - 4,76 (m, 3 H), 3,58 - 3,68 (m, 2 H), 3,26 - 3,30 (m, 3 H), 1,82 - 2,05 (m, 1 H), 0,80 - 1,32 (m, 1 H), -0,28 - 0,63 (m, 4 H)	
202	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((4-(metilsulfonil)-2-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 510,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,78 - 9,05 (m, 1 H), 8,42 - 8,67 (m, 1 H), 8,13 - 8,26 (m, 1 H), 7,99 - 8,08 (m, 1 H), 7,53 - 7,70 (m, 1 H), 7,36 - 7,53 (m, 1 H), 4,86 - 5,51 (m, 1 H), 4,11 -	C

			4,56 (m, 1 H), 3,84 - 3,97 (m, 1 H), 3,39 (d, J=8,82 Hz, 3 H), 2,54 - 2,79 (m, 1 H), 1,70 - 1,90 (m, 1 H), 1,53 - 1,68 (m, 1 H), 0,45 - 1,22 (m, 4 H), 0,25 - 0,37 (m, 2 H), -0,20 - 0,02 (m, 1 H)	
203	 1-(((3S)-1-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-azetidinyl)sulfonyl)-3-piperidinyl)carbonyl)-N-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 570,2 (M+Na)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,38 - 8,82 (m, 7 H), 5,54 (d 1 H, J=7,78 Hz, 1 H), 4,13 - 4,46 (m, 7 H), 3,49 - 3,81 (m, 4 H), 2,59 - 2,97 (m, 3	M

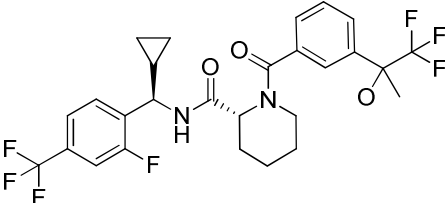
			H), 1,34 - 2,26 (m, 8 H)	
204	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoi)-N-((1S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 567,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,54 (d, J=7,91 Hz, 1 H), 7,12 - 8,03 (m, 7 H), 4,78 - 5,03 (m, 1 H), 4,41 - 4,56 (m, 1 H), 3,82 - 4,05 (m, 4 H), 3,43 - 3,71 (m, 3 H), 3,03 - 3,04 (m, 1 H), 2,23 - 2,38 (m, 1 H), 1,79 - 2,00 (m, 3 H), 1,57 - 1,74	A

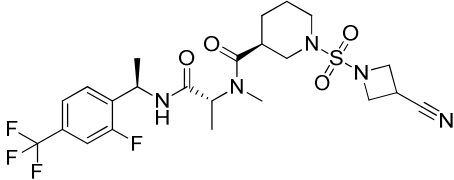
			(m, 2 H), 0,70 - 0,96 (m, 3 H)	
205	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benz oil)-N-((1R)-1-(3,5-difluorofenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 503,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,23 - 8,51 (m, 1 H), 7,68 - 8,00 (m, 4 H), 6,87 - 7,18 (m, 3 H), 4,62 - 5,01 (m, 1 H), 4,24 - 4,52 (m, 1 H), 3,95 - 4,07 (m, 2 H), 3,82 - 3,92 (m, 2 H), 3,43 - 3,70 (m, 3 H), 2,20 - 2,30 (m, 1 H), 1,72 - 1,92 (m, 3	A

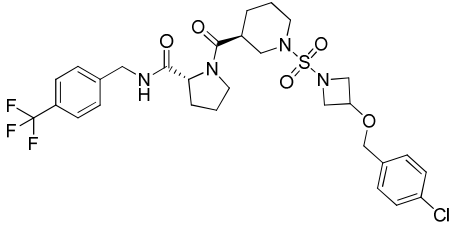
			H), 1,05 - 1,42 (m, 3 H)	
206	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2,3-diclorobenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 528,1 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,44 (t 1, J=5,75 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J=7,93, 1,61 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J=7,67, 1,55 Hz, 1 H), 7,15 - 7,20 (m, 1 H), 4,53 - 4,64 (m, 2 H), 4,42 - 4,50 (m, 1 H), 4,07 - 4,14 (m, 4 H), 3,73 - 3,80 (m, 2 H),	A

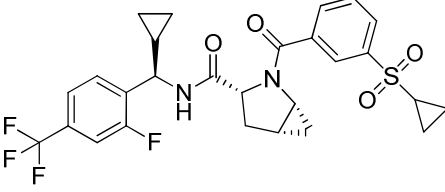
			3,53 - 3,60 (m, 2 H), 3,38 - 3,48 (m, 1 H), 2,98 (dd, J=12,70, 11,04 Hz, 1 H), 2,64 - 2,82 (m, 2 H), 2,40 - 2,48 (m, 1 H), 2,08 - 2,22 (m, 1 H), 1,99 - 2,08 (m, 1 H), 1,78 - 1,96 (m, 3 H), 1,45 - 1,72 (m, 3 H)	
207	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2-fluorofenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-	LCMS- APCI (POS.) m/z: 507,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 8,39 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,09 - 8,15 (m, 2 H), 7,78 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,34 (t, J =	A

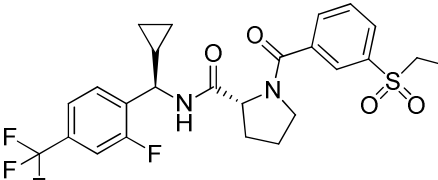
	azabicyclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida	8,2 Hz, 1 H), 7,25 (ddt, J = 2,2, 4,4, 8,1 Hz, 2 H), 5,58 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,99 (dd, J = 4,2, 11,4 Hz, 1 H), 4,84 (dd, J = 6,5, 7,7 Hz, 1 H), 4,59 - 4,69 (m, 2 H), 4,37 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,47 - 3,58 (m, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 2,66 (dddd, J = 1,1, 6,5, 11,6, 13,3 Hz, 1 H), 1,91 (dd, J = 4,2, 13,5 Hz, 1 H), 1,76 - 1,84 (m, 1 H), 1,24 - 1,29 (m, 1	

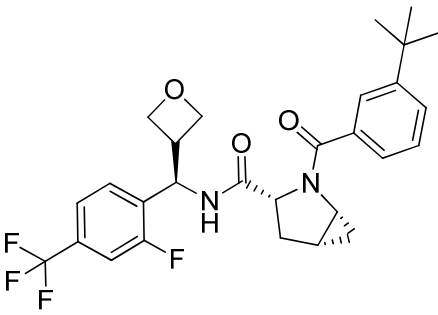
			H), 0,90 (dtd, J = 1,0, 5,7, 9,1 Hz, 1 H).	
208	 (2R)-N-((R)- ciclopropil(2-fluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-1-(3-(-1,1,1- trifluoro-2-hidróxi-2- propanil)benzoil)-2- piperidinacarboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 583,2 (M+Na)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,29 - 7,81 (m, 9 H), 5,26 (d l, J=3,11 Hz, 1 H), 4,25 - 4,91 (m, 2 H), 3,70 (d l, J=13,75 Hz, 1 H), 3,10 (t l, J=12,59 Hz, 1 H), 1,15 - 2,47 (m, 19 H), 0,26 - 0,83 (m, 5 H)	C

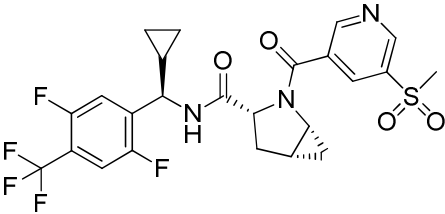
209	 (3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-N-((2R)-1-(((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-1-oxo-2-propanil)-N-metil-3-piperidinacarboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 570,2 (M+Na)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,34 - 8,64 (m, 1 H), 7,53 - 7,67 (m, 3 H), 5,06 - 5,24 (m, 1 H), 4,59 - 4,92 (m, 1 H), 4,02 - 4,13 (m, 2 H), 3,90 - 4,00 (m, 2 H), 3,73 - 3,84 (m, 1 H), 3,51 - 3,67 (m, 2 H), 2,94 (s, 2 H), 2,72 - 2,92 (m, 3 H), 1,67 - 1,88 (m, 2 H), 1,47 - 1,62 (m, 1 H), 1,32 - 1,42 (m, 4 H), 1,19 - 1,30 (m, 4 H)	C

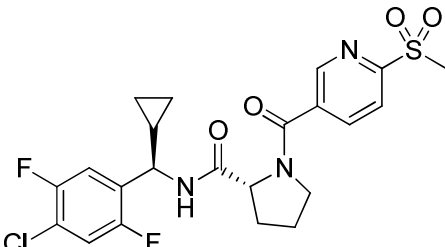
210	 1-(((3S)-1-((3-((4-clorobenzil)óxi)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 643,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,57 (d, J=8,04 Hz, 2 H), 7,28 - 7,48 (m, 5 H), 7,25 (s l, 2 H), 4,59 (d l, J=6,49 Hz, 1 H), 4,47 - 4,56 (m, 1 H), 4,39 - 4,45 (m, 3 H), 4,29 (quin, J=5,90 Hz, 1 H), 3,89 - 3,96 (m, 2 H), 3,85 (dd, J=8,30, 5,45 Hz, 2 H), 3,73 - 3,81 (m, 2 H), 3,54 - 3,62 (m, 2 H), 2,91 (t, J=11,81 Hz, 1	M

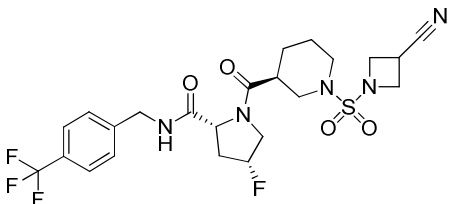
			H), 2,64 - 2,76 (m, 2 H), 2,44 (ddd, J=9,15, 6,29, 3,50 Hz, 1 H), 2,12 - 2,32 (m, 1 H), 1,97 - 2,08 (m, 1 H), 1,83 - 1,95 (m, 2 H), 1,77 (d l, J=13,23 Hz, 1 H), 1,59 - 1,69 (m, 1 H), 1,45 - 1,54 (m, 1 H)	
211	 (1R,3R,5R)-N-((R)- ciclopropil(2-fluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-2-(3- (ciclopropilsulfonil)ben zoil)-2- azabicyclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 551,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,40 - 8,78 (m, 1 H), 7,47 - 8,19 (m, 7 H), 4,10 - 5,00 (m, 2 H), 3,17 - 3,79 (m, 1 H), 2,86 -	H

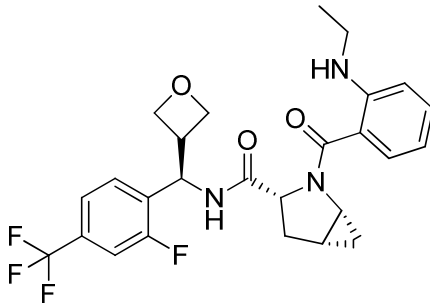
			2,98 (m, 1 H), 2,54 (s, 2 H), 1,51 - 1,77 (m, 2 H), -0,23 - 1,28 (m, 11 H)	
212	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(etilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 527,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,41 - 8,80 (m, 1 H), 7,47 - 8,02 (m, 7 H), 4,47 - 4,66 (m, 1 H), 4,07 - 4,39 (m, 1 H), 3,12 - 3,64 (m, 6 H), 2,69 (s, 1 H), 2,11 - 2,32 (m, 1 H), 1,62 - 1,96 (m, 3 H), 1,16 - 1,29 (m, 1 H), 1,12 (q, J=7,35 Hz, 3 H), 0,95 (dt,	C

			J=8,24, 4,31 Hz, 1 H), 0,52 - 0,66 (m, 1 H), 0,42 - 0,43 (m, 1 H), 0,42 - 0,52 (m, 1 H), 0,32 - 0,44 (m, 1 H), - 0,07 - 0,15 (m, 1 H)	
213	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-(2-metil-2-propanil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 519,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 7,88 (t, 1 H), 7,54 - 7,60 (m, 4 H), 7,48 - 7,53 (m, 1 H), 7,42 (t, J = 0,5, 7,8 Hz, 1 H), 5,66 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 5,00 (dd, J = 4,1, 11,3 Hz, 1 H), 4,83 - 4,86	A

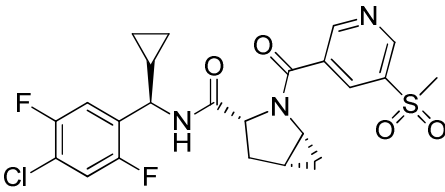
			(m, 1 H), 4,61 – 4,69 (m, 2 H), 4,41 (t, 1 H), 3,49 – 3,60 (m, 1 H), 3,30 (dt, J = 3,2, 6,3 Hz, 1 H), 2,58 – 2,68 (m, 1 H), 1,91 (dd, J = 4,2, 13,5 Hz, 1 H), 1,72 – 1,80 (m, 1 H), 1,38 (s, 10 H), 1,23 (td, J = 2,6, 5,2 Hz, 1 H), 0,82 – 0,88 (m, 1 H).	
214	 (1R,3R,5R)-N-((R)- ciclopropil(2,5- difluoro-4- (trifluorometil)fenil)me	LCMS- ESI (POS.) m/z: 544,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,83 - 9,24 (m, 2 H), 8,28 - 8,80 (m, 2 H), 7,68 - 7,82 (m, 1	C

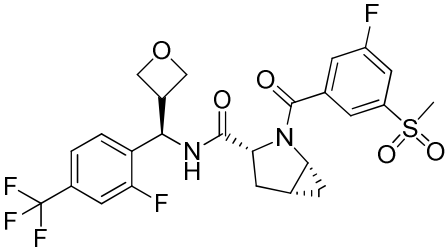
	til)-2-((5- (metilsulfonil)-3- piridinil)carbonil)-2- azabicciclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida		H), 7,36 - 7,64 (m, 1 H), 4,00 - 5,05 (m, 2 H), 3,34 - 3,41 (m, 4 H), 2,56 - 2,76 (m, 1 H), 1,53 - 1,79 (m, 2 H), -0,28 - 1,24 (m, 7 H)	
215	N-((R)-(4-cloro-2,5- difluorofenil)(cicloprop il)metil)-1-(6- (metilsulfonil)-3- piridinil)carbonil)-D- prolinamida 	LCMS- ESI (POS.) m/z: 498,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,76 - 9,02 (m, 1 H), 8,46 - 8,67 (m, 1 H), 7,98 - 8,23 (m, 2 H), 7,40 - 7,66 (m, 2 H), 4,16 - 5,06 (m, 2 H), 3,63 - 3,82 (m, 2 H), 3,38 (s l, 3 H), 2,12 - 2,28 (m, 1	C

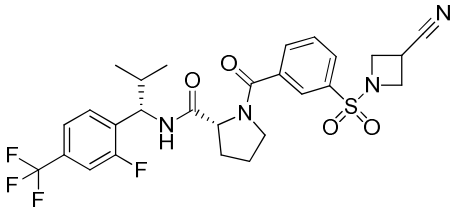
			H), 1,67 - 1,92 (m, 3 H), 1,00 - 1,33 (m, 1 H), -0,04 - 0,57 (m, 4 H)	
216	 (4R)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-4-fluoro-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 546,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,47 - 7,56 (m, 2 H), 7,25 - 7,35 (m, 2 H), 6,24 - 6,89 (m, 1 H), 5,16 - 5,36 (m, 1 H), 4,67 - 4,74 (m, 1 H), 4,38 - 4,50 (m, 2 H), 3,98 - 4,07 (m, 4 H), 3,58 - 3,90 (m, 4 H), 3,31 - 3,40 (m, 1 H), 2,86 -	M

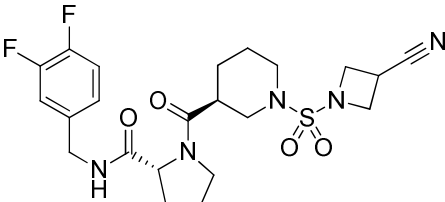
			2,98 (m, 2 H), 2,55 - 2,74 (m, 2 H), 2,09 - 2,23 (m, 1 H), 1,79 - 1,89 (m, 1 H), 1,73 (d l, J=13,49 Hz, 1 H), 1,45 - 1,66 (m, 2 H)	
217	 (1R,3R,5R)-2-(2-(etilamino)benzoil)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanyl)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 506,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,77 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 7,55 - 7,66 (m, 2 H), 7,17 - 7,31 (m, 2 H), 6,55 - 6,68 (m, 2 H), 5,72 (t, 1 H), 5,50 (t, J = 8,8 Hz, 1 H),	Q

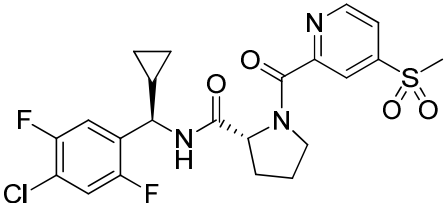
			4,92 (dd, J = 11,2 Hz, 1 H), 4,66 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,52 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,43 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,23 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 3,10 (q, J = 4,0, 5,3 Hz, 3 H), 1,73 (dd, J = 13,4 Hz, 1 H), 1,57 (p, 1 H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 0,93 (s, 1 H), 0,64 (dd, J = 5,7, 13,9 Hz, 1 H).	

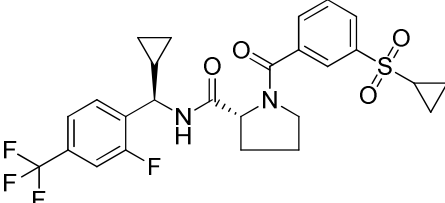
218	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 510,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,83 - 9,25 (m, 2 H), 8,25 - 8,72 (m, 2 H), 7,54 - 7,68 (m, 1 H), 7,29 - 7,54 (m, 1 H), 4,65 - 4,99 (m, 1 H), 4,01 - 4,56 (m, 1 H), 3,33 - 3,40 (m, 4 H), 2,54 - 2,76 (m, 1 H), 1,56 - 1,78 (m, 2 H), 0,68 - 1,19 (m, 3 H), -0,32 - 0,60 (m, 3 H)	C

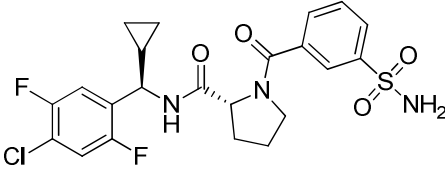
219	 (1R,3R,5R)-2-(3-fluoro-5-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 559,1 (M+H)⁺	1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,76 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,96 – 8,01 (m, 1 H), 7,90 (q, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,80 (td, J = 0,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 7,55 – 7,66 (m, 2 H), 5,44 – 5,55 (m, 1 H), 4,90 (dd, J = 3,6, 11,4 Hz, 1 H), 4,65 (dd, J = 6,3, 7,7 Hz, 1 H), 4,52 (dd, J = 6,2, 7,8 Hz, 1 H), 4,41 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 4,23 (t, J =	Q

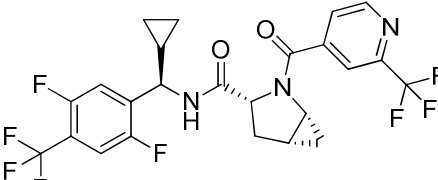
			6,2 Hz, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 2,46 - 2,50 (m, 3 H), 1,63 - 1,78 (m, 2 H), 1,15 (td, J = 2,5, 5,0 Hz, 1 H), 0,68 - 0,82 (m, 1 H).	
220	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoi)l)-N-((1S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 581,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,47 (d l, J=8,56 Hz, 1 H), 7,46 - 7,97 (m, 7 H), 4,89 (t l, J=8,37 Hz, 1 H), 4,55 (d ld, J=7,72, 5,77 Hz, 1 H), 4,29 - 4,37 (m, 1 H), 3,82 - 4,06 (m, 4 H), 3,45 - 3,69 (m, 4 H), 2,13 -	A

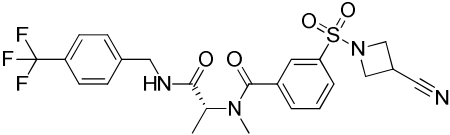
			2,33 (m, 1 H), 1,80 - 1,90 (m, 3 H), 0,58 - 1,01 (m, 6 H)	
221	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3,4-difluorobenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 496,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,25 - 8,70 (m, 1 H), 7,22 - 7,40 (m, 2 H), 7,02 - 7,11 (m, 1 H), 4,16 - 4,52 (m, 3 H), 4,00 - 4,12 (m, 2 H), 3,87 - 3,97 (m, 2 H), 3,73 - 3,84 (m, 1 H), 3,37 - 3,69 (m, 4 H), 2,67 - 2,92 (m, 2 H), 2,02 - 2,33 (m, 2	A

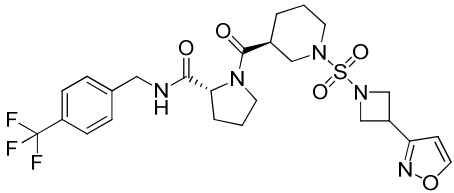
			H), 1,86 - 1,99 (m, 3 H), 1,72 - 1,85 (m, 2 H), 1,38 - 1,55 (m, 2 H)	
222	 N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(4-(metilsulfonil)-2-piridinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 498,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,80 (d l, J=5,06 Hz, 1 H), 8,47 - 8,68 (m, 1 H), 7,96 - 8,23 (m, 2 H), 7,37 - 7,62 (m, 2 H), 4,15 - 5,04 (m, 2 H), 3,62 - 3,85 (m, 2 H), 3,39 (s l, 3 H), 2,09 - 2,29 (m, 1 H), 1,65 - 1,92 (m, 3 H), 1,03 - 1,25 (m, 1	C

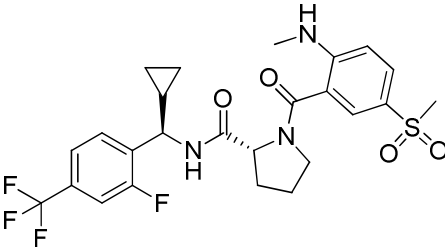
			H), -0,03 - 0,63 (m, 4 H)	
223	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(ciclopropilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 539,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,46 - 8,79 (m, 1 H), 7,50 - 8,06 (m, 7 H), 4,17 - 4,64 (m, 2 H), 2,83 - 3,66 (m, 3 H), 2,14 - 2,31 (m, 1 H), 1,62 - 1,95 (m, 3 H), -0,05 - 1,28 (m, 10 H)	H

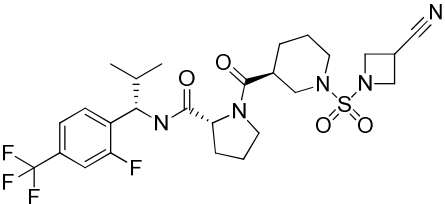
224	 N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(3-sulfamoilbenzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 498,0 (M+H)⁺	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,05 - 8,15 (m, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,94 - 8,05 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,66 - 7,77 (m, 1 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,40 - 7,50 (m, 1 H), 7,05 - 7,19 (m, 2 H), 5,34 - 5,79 (m, 2 H), 4,65 - 4,79 (m, 1 H), 4,41 - 4,57 (m, 1 H), 3,93 - 4,39 (m, 2 H), 3,59 - 3,87 (m, 1 H), 3,38 - 3,54 (m, 1	C

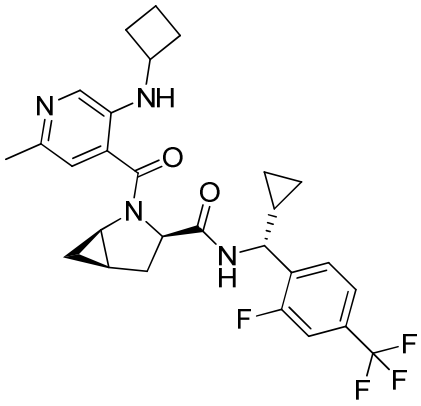
			H), 1,94 - 2,29 (m, 3 H), 1,80 - 1,92 (m, 1 H), 1,05 - 1,28 (m, 1 H), 0,48 - 0,65 (m, 2 H), 0,18 - 0,48 (m, 2 H)	
225	 (1R,3R,5R)-N-((R)- ciclopropil(2,5- difluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-2-((2- (trifluorometil)-4- piridinil)carbonil)-2- azabicclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 534,2 (M+H)+	1H RMN (DMSO- d6) δ: 9,15 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 - 7,95 (m, 1H), 7,81 (dd, J = 11,1, 5,6 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 11,4, 3,5 Hz, 1H), 4,73 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 2,05 - 1,88 (m, 3H), 1,51 - 1,35	Q

			(m, 2H), 1,29 (td, J = 5,1, 2,6 Hz, 1H), 1,02 - 0,87 (m, 2H), 0,79 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 0,68 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 0,58 (s, 2H)	
226	 3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-N-metil-N-((1R)-1-metil-2-oxo-2-((4-(trifluorometil)benzil)amino)etil)benzamida	LCMS- APCI (NEG.) m/z: 507,1 (M-H)	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 7,94 - 8,03 (m, 2 H), 7,73 - 7,91 (m, 2 H), 7,61 - 7,67 (m, 2 H), 7,41 - 7,56 (m, 2 H), 5,05 - 5,17 (m, 1 H), 4,30 - 4,62 (m, 3 H), 4,03 - 4,17 (m, 2 H), 3,84 - 3,99 (m, 2 H),	Q

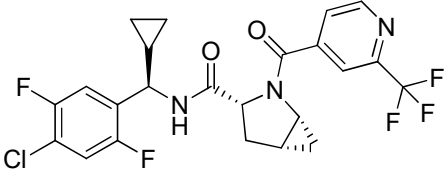
			3,43 – 3,61 (m, 1 H), 2,95 – 3,09 (m, 3 H), 1,43 – 1,62 (m, 3 H).	
227	 1-(((3S)-1-((3-(1,2-oxazol-3-yl)-1-azetidinyl)sulfonyl)-3-piperidinyl)carbonyl)-N-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 570,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,83-9,04 (m, 1H), 8,31-8,77 (m, 1H), 7,60-7,77 (m, 2H), 7,38-7,53 (m, 2H), 6,56-6,74 (m, 1H), 4,26-4,51 (m, 3H), 4,10-4,24 (m, 2H), 3,86-4,04 (m, 3H), 3,51-3,72 (m, 4H), 2,71-2,92 (m, 2H), 2,60-2,71 (m, 1H), 2,06-2,38 (m, 1H), 1,63-1,99 (m, 5H),	J

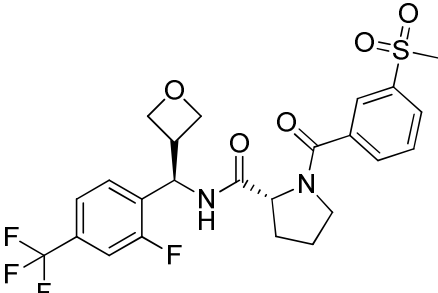
			1,35-1,55 (m, 2H)	
228	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-(metilamino)-5-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 542,2 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,90 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,60 – 7,77 (m, 4 H), 7,54 (s, 2 H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,63 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,55 – 4,70 (m, 3 H), 3,10 (s, 3 H), 2,82 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 2,19 – 2,30 (m, 2 H), 1,62 – 1,80 (m, 4 H),	S

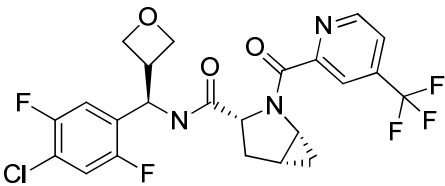
			1,15 - 1,31 (m, 2 H), 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 2 H), 0,59 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 0,39 (s, 3 H).	
229	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 588,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,22 (d, J=8,69 Hz, 1 H), 7,52 - 7,70 (m, 3 H), 4,85 (t l, J=8,50 Hz, 1 H), 4,35 - 4,51 (m, 1 H), 3,73 - 4,10 (m, 5 H), 3,30 - 3,66 (m, 4 H), 2,70 - 2,86 (m, 2 H), 2,58 - 2,67 (m, 1 H), 1,66 - 2,12 (m, 7	A

			H), 1,28 - 1,58 (m, 2 H), 0,70 - 0,99 (m, 6 H)	
230	 (1R,3R,5R)-2-(5-(ciclobutilamino)-2-metil-4-piridinil)carbonil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 531,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Cloreto de metileno-d₂) δ ppm 8,00 (s, 1 H), 7,44 - 7,54 (m, 2 H), 7,36 - 7,43 (m, 2 H), 6,65 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 5,05 (dd, J = 2,8, 11,2 Hz, 1 H), 4,49 (dd, J = 6,6, 9,3 Hz, 1 H), 3,94 (q, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,11 (td, J = 2,6, 6,2 Hz, 1 H), 2,59 -	S

			2,66 (m, 1 H), 2,47 (ddd, J = 3,4, 7,2, 12,9 Hz, 2 H), 2,16 (dd, J = 2,7, 13,4 Hz, 1 H), 1,80 – 2,03 (m, 4 H), 1,74 (dt, J = 5,9, 9,1 Hz, 1 H), 1,26 – 1,35 (m, 1 H), 0,97 (ddd, J = 2,7, 5,1, 6,2 Hz, 1 H), 0,67 – 0,77 (m, 2 H), 0,56 – 0,64 (m, 1 H), 0,47 (ddt, J = 4,7, 9,5, 22,4 Hz, 2 H).	

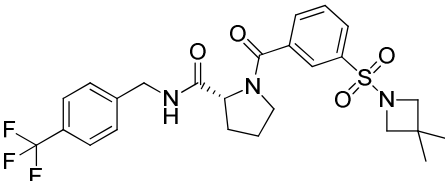
231	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-chloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((2-(trifluorometil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 500,1 (M+H)+	1H RMN (DMSO-d6) δ: 9,18 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 9,8, 6,3 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 11,4, 3,5 Hz, 1H), 4,74 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,52 (td, J = 6,1, 2,6 Hz, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 3H), 1,51 - 1,38 (m, 1H), 1,37 - 1,28 (m, 1H), 1,03 - 0,93 (m, 2H), 0,85 - 0,74 (m, 1H), 0,74 - 0,66 (m, 1H),	Q

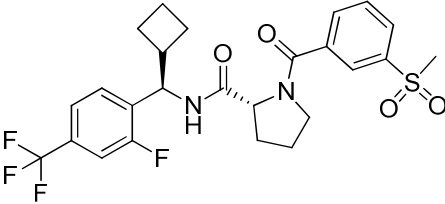
			0,62 – 0,51 (m, 2H)	
232	 N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 529,1 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,23 (t, 1 H), 8,07 – 8,14 (m, 1 H), 7,96 (dt, J = 1,3, 7,7 Hz, 1 H), 7,72 – 7,81 (m, 2 H), 7,42 – 7,63 (m, 4 H), 5,25 – 5,76 (m, 1 H), 4,88 – 4,94 (m, 1 H), 4,65 – 4,72 (m, 2 H), 4,53 – 4,61 (m, 1 H), 4,43 (t, J =	A

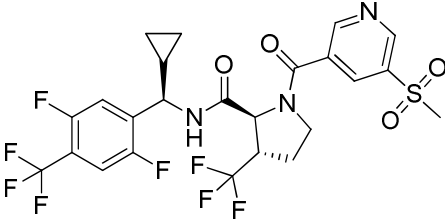
			6,2 Hz, 1 H), 4,07 (dt, J = 6,2, 34,7 Hz, 1 H), 3,68 - 3,78 (m, 1 H), 3,49 - 3,67 (m, 3 H), 2,33 (dtd, J = 5,8, 9,7, 10,4, 12,4 Hz, 1 H), 1,94 - 2,06 (m, 1 H), 1,80 - 1,94 (m, 3 H).	
233	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-chloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((4-(trifluorometil)-2-piridinil)carbonil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 516,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,97 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,72 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,64 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,00 - 8,06 (m, 1 H),	Q

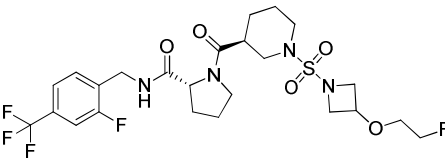
			7,95 – 8,00 (m, 1 H), 7,85 – 7,91 (m, 1 H), 7,65 (ddd, J = 6,3, 9,5, 18,0 Hz, 2 H), 7,46 (dd, J = 6,2, 9,7 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J = 6,4, 9,8 Hz, 1 H), 5,36 – 5,53 (m, 2 H), 5,12 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 4,88 (dd, J = 3,3, 11,3 Hz, 1 H), 4,65 (dd, J = 6,3, 7,7 Hz, 1 H), 4,52 (dd, 1 H), 4,33 – 4,44 (m, 2 H), 4,22 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 3,92 (td, J = 3,2, 6,3 Hz,	

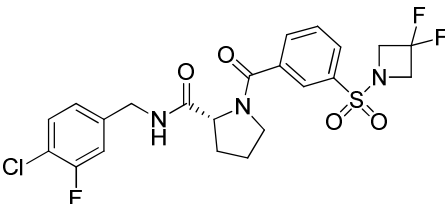
			1 H), 3,84 <td></td>	

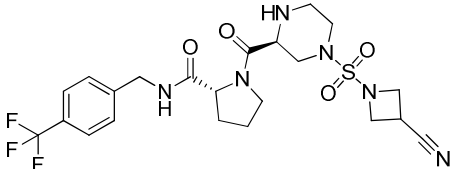
234	 1-(3-((3,3-dimetil-1-azetidil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (NEG.) m/z: 522,2 (M-H)	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,10 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 1,6, 7,7 Hz, 2 H), 7,73 – 7,82 (m, 1 H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,55 (t, J = 9,2 Hz, 2 H), 4,55 – 4,64 (m, 2 H), 4,47 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 3,68 (dt, J = 6,9, 10,2 Hz, 1 H), 3,54 (ddd, J = 4,5, 7,0, 10,2 Hz, 1 H), 3,47 (s, 4 H), 2,31 – 2,48 (m, 1 H), 1,99 – 2,09 (m, 2	Q

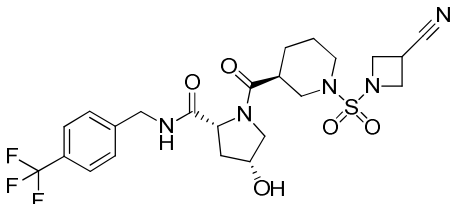
			H), 1,92 (ddd, J = 3,5, 7,0, 14,2 Hz, 1 H), 1,04 (s, 6 H).	
235	 N-((R)-ciclobutil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 527,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,23 - 8,50 (m, 1 H), 7,70 - 8,06 (m, 3 H), 7,41 - 7,67 (m, 4 H), 4,74 - 5,14 (m, 1 H), 4,33 - 4,55 (m, 1 H), 3,39 - 3,61 (m, 2 H), 3,22 - 3,29 (m, 3 H), 2,50 (d, J=28,16 Hz, 1 H), 2,12 - 2,30 (m, 1 H), 1,31 - 2,10 (m, 9 H)	A

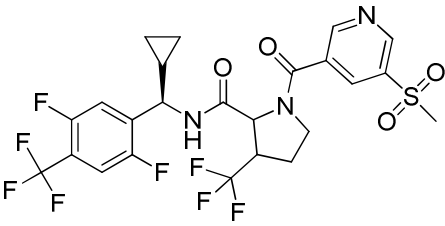
236	 (3S)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-3-(trifluorometil)-L-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 600,0 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 9,27 (s, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,43 (d, J=6,23 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J=9,41, 5,64 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J=9,93, 5,51 Hz, 1 H), 4,93 (d, J=5,06 Hz, 1 H), 4,48 (dd, J=8,76, 6,68 Hz, 1 H), 3,71 - 3,79 (m, 1 H), 3,64 - 3,71 (m, 1 H), 3,48 - 3,61 (m, 1 H), 3,18 (s, 3 H), 2,35 - 2,45 (m, 1	C

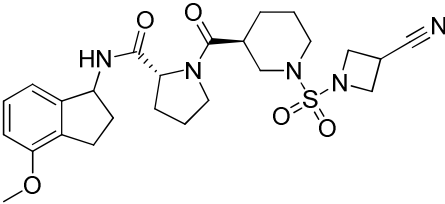
			H), 2,12 - 2,22 (m, 1 H), 1,19 - 1,29 (m, 1 H), 0,65 - 0,72 (m, 1 H), 0,58 - 0,65 (m, 1 H), 0,41 - 0,50 (m, 2 H)	
237	 1-(((3S)-1-((3-(2-fluoroetóxi)-1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 583,0 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,49 (t, J=5,96 Hz, 1H), 7,35-7,46 (m, 2H), 7,31 (d, J=9,95 Hz, 1H), 4,58-4,64 (m, 2H), 4,42-4,58 (m, 3H), 4,25-4,36 (m, 1H), 3,96-4,04 (m, 2H), 3,88 (dd, J=5,18, 8,40 Hz, 2H), 3,75-3,84 (m,	J

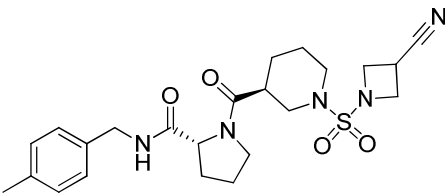
			2H), 3,68-3,73 (m, 1H), 3,55-3,66 (m, 3H), 2,94 (dd, J=11,14, 12,70 Hz, 1H), 2,64-2,82 (m, 2H), 2,38-2,50 (m, 1H), 2,08-2,22 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 1H), 1,74-1,96 (m, 3H), 1,48-1,74 (m, 3H)	
238	 N-(4-cloro-3-fluorobenzil)-1-(3-((3,3-difluoro-1-azetidinil)sulfonyl)benzoyl)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 516,0 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,43 - 8,69 (m, 1H), 6,98 - 8,11 (m, 7H), 4,08 - 4,54 (m, 7H), 3,39 - 3,71 (m, 2H), 2,17 - 2,34 (m, 1	C

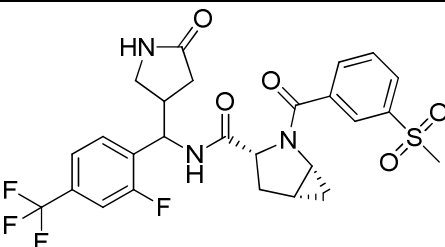
			H), 1,73 - 2,01 (m, 3 H)	
239	 1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-piperazínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 529,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,49 - 7,65 (m, 3 H), 7,28 - 7,47 (m, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 5,31 (s, 1 H), 4,36 - 4,60 (m, 4 H), 3,93 - 4,19 (m, 6 H), 3,69 - 3,89 (m, 3 H), 3,41 - 3,66 (m, 4 H), 3,12 - 3,24 (m, 1 H), 2,84 - 3,00 (m, 3 H),	M

			2,37 - 2,65 (m, 1 H), 1,95 - 2,20 (m, 5 H)	
240	 (4R)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-4-hidróxi-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 544,2 (M+H) ⁺	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,50 - 7,66 (m, 3 H), 7,38 (s l, 2 H), 4,69 (d l, J=7,66 Hz, 1 H), 4,55 - 4,64 (m, 1 H), 4,52 (s l, 1 H), 4,41 (d l, J=14,53 Hz, 1 H), 3,99 - 4,17 (m, 4 H), 3,60 - 3,81 (m, 4 H), 3,42 (s l, 1 H), 2,93 (t l, J=11,16	M

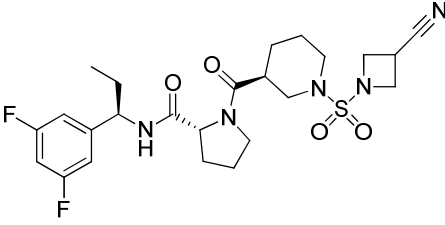
			Hz, 1 H), 2,76 (t l, J=11,42 Hz, 1 H), 2,60 (s l, 1 H), 2,31 - 2,44 (m, 1 H), 2,19 (s l, 1 H), 1,23 - 1,98 (m, 5 H)	
241	 N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(5-(metilsulfonil)nicotinoil)-3-(trifluorometil)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 600,0 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 9,27 (t, J=2,08 Hz, 1 H), 9,03 (dd, J=17,00, 1,95 Hz, 1 H), 8,26 - 8,46 (m, 1 H), 7,38 - 7,59 (m, 1 H), 7,29 - 7,38 (m, 1 H), 7,09 - 7,23 (m, 1 H), 4,91 - 5,05 (m, 1 H),	C

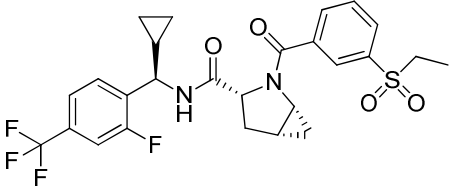
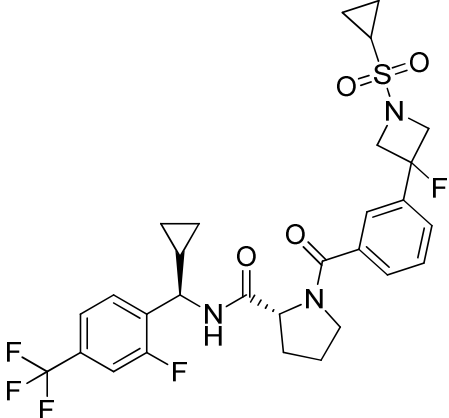
			4,40 - 4,55 (m, 1 H), 3,47 - 3,82 (m, 3 H), 3,18 (d, J=5,06 Hz, 3 H), 2,32 - 2,47 (m, 1 H), 2,06 - 2,23 (m, 1 H), 1,14 - 1,31 (m, 1 H), 0,55 - 0,79 (m, 2 H), 0,37 - 0,53 (m, 2 H)	
242	 (2R)-1-((S)-1-((3-cianoazetidina-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)-N-(4-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 516,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,94 - 8,53 (m, 1 H), 6,68 - 7,30 (m, 3 H), 5,18 - 5,37 (m, 1 H), 4,22 - 4,46 (m, 1 H), 4,03 - 4,12 (m, 2 H), 3,88 -	A

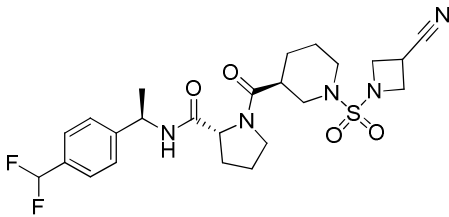
			3,97 (m, 2 H), 3,77 (d l, J=3,24 Hz, 4 H), 3,49 - 3,70 (m, 4 H), 2,59 - 2,96 (m, 5 H), 1,64 - 2,41 (m, 8 H), 1,32 - 1,57 (m, 2 H)	
243	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-metilbenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 474,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 7,12 (s, 4 H), 4,57 (dd, J=8,04, 1,82 Hz, 1 H), 4,31 - 4,44 (m, 2 H), 4,04 - 4,16 (m, 4 H), 3,75 (d l, J=12,72 Hz, 2 H), 3,50 - 3,67 (m, 2 H), 3,37 - 3,50 (m, 1	C

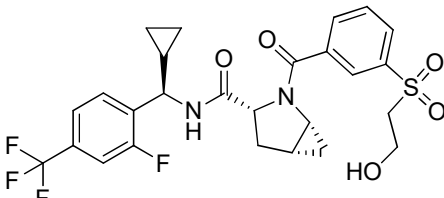
			H), 2,96 (dd, J=12,46, 11,16 Hz, 1 H), 2,65 - 2,84 (m, 2 H), 2,43 (ddd, J=12,20, 6,49, 3,11 Hz, 1 H), 2,30 - 2,36 (m, 3 H), 2,12 - 2,30 (m, 2 H), 1,97 - 2,10 (m, 2 H), 1,76 - 1,97 (m, 4 H), 1,46 - 1,72 (m, 5 H)	
244	 Diastereoisoômero #1 - (1R,3R,5R)-N-((2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(5-oxopirrolidin-3-	LCMS-ESI (POS.) m/z: 568,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,55-8,76 (m, 1H), 8,17-8,38 (m, 1H), 8,00-8,16 (m, 2H), 7,64-	C

	il)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)- 2- azabicyclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida		7,94 (m, 1H), 7,33-7,53 (m, 3H), 6,74- 7,00 (m, 1H), 5,45-5,86 (m, 1H), 5,17- 5,40 (m, 1H), 3,40-3,57 (m, 1H), 3,29- 3,40 (m, 1H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,06- 3,12 (m, 1H), 2,43-2,53 (m, 1H), 2,31- 2,43 (m, 2H), 2,09-2,22 (m, 1H), 1,73- 1,83 (m, 1H), 1,38-1,45 (m, 1H), 0,89- 0,99 (m, 1H)	

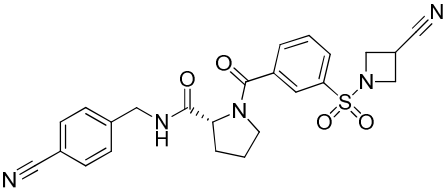
245	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(3,5-difluorofenil)propil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 524,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,10 (d, J=8,30 Hz, 1 H), 6,78 - 7,19 (m, 3 H), 4,61 - 4,77 (m, 1 H), 4,26 - 4,52 (m, 1 H), 3,99 - 4,12 (m, 2 H), 3,91 - 3,97 (m, 2 H), 3,82 (d 1, J=7,40 Hz, 2 H), 3,28 - 3,63 (m, 4 H), 2,58 - 2,91 (m, 3 H), 1,43 - 2,09 (m, 9 H), 0,80 - 0,94 (m, 3 H)	A

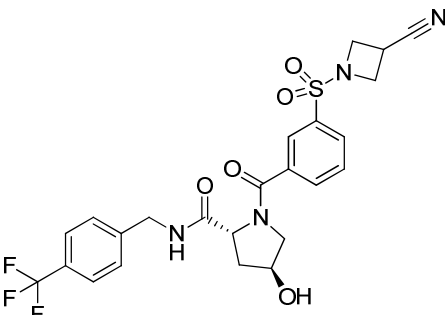
246	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(etilsulfonyl)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 539,0 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,73 (d 1, J=7,40 Hz, 1 H), 7,49 - 8,14 (m, 7 H), 4,10 - 5,03 (m, 2 H), 3,55 - 3,67 (m, 1 H), 3,17 - 3,35 (m, 3 H), 2,53 - 2,60 (m, 1 H), 1,48 - 1,78 (m, 2 H), 1,17 - 1,30 (m, 1 H), 1,03 - 1,12 (m, 3 H), -0,22 - 0,76 (m, 5 H)	C
247		LCMS-APCI (POS.) m/z: 612,2 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 7,18 - 7,66 (m, 7 H), 3,92 - 4,47 (m, 6 H),	W

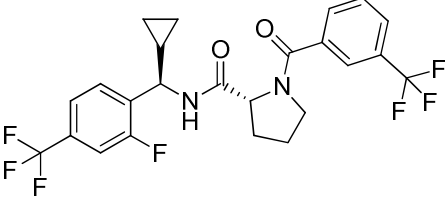
	N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-fluoro-3-azetidil)benzoil)-D-prolinamida		3,27 - 3,57 (m, 2 H), 2,47 - 2,56 (m, 1 H), 2,06 - 2,19 (m, 1 H), 1,61 - 1,82 (m, 3 H), 1,05 - 1,17 (m, 1 H), 0,79 - 0,98 (m, 4 H), - 0,21 - 0,55 (m, 4 H).	
248	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(difluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 524,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,15 - 8,71 (m, 1 H), 7,48 - 7,59 (m, 2 H), 7,33 - 7,44 (m, 2 H), 6,76 - 7,16 (m, 1 H), 4,86 - 5,01 (m, 1 H), 4,30 - 4,49 (m, 1 H), 4,05 -	A

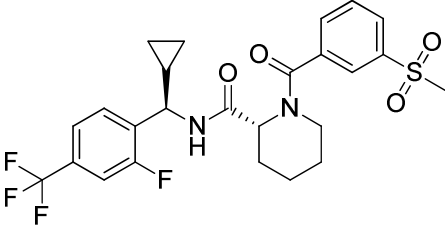
			4,14 (m, 2 H), 3,93 - 4,00 (m, 2 H), 3,75 - 3,87 (m, 1 H), 3,52 - 3,60 (m, 3 H), 3,29 - 3,42 (m, 1 H), 2,70 - 2,88 (m, 2 H), 2,60 - 2,67 (m, 1 H), 2,01 - 2,32 (m, 1 H), 1,65 - 1,92 (m, 5 H), 1,39 - 1,55 (m, 2 H), 1,29 - 1,39 (m, 3 H)	
249	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-((2-	LCMS-APCI (POS.) m/z: 555,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,74 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,15 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,96 - 8,06	Q

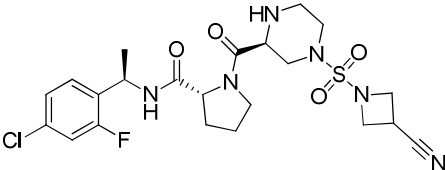
	hidroxietil)sulfonil)ben zoil)-2- azabicciclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida	(m, 2 H), 7,77 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J = 7,3, 15,5 Hz, 3 H), 4,96 (dd, J = 3,4, 11,5 Hz, 1 H), 4,87 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,58 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,35 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 3,70 (q, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,50 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,20 - 3,26 (m, 1 H), 1,63 - 1,75 (m, 2 H), 1,14 - 1,22 (m, 2 H), 0,67 - 0,77 (m, 2 H), 0,56 (d, 1 H), 0,47 (d, J = 8,4	

			Hz, 1 H), 0,35 (d, J = 4,6 Hz, 2 H).	
250	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-cianobenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 478,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,96 - 8,02 (m, 1 H), 7,90 - 7,96 (m, 1 H), 7,78 - 7,82 (m, 1 H), 7,66 - 7,72 (m, 1 H), 7,57 - 7,64 (m, 2 H), 7,36 - 7,44 (m, 2 H), 7,26 - 7,31 (m, 1 H), 4,71 - 4,79 (m, 1 H), 4,48 - 4,58 (m, 2 H), 4,11 -	A

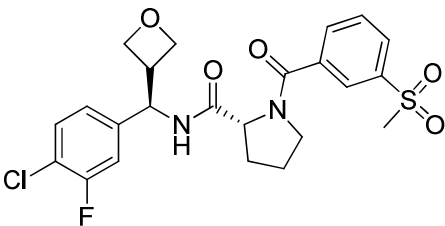
			4,19 (m, 2 H), 3,96 - 4,05 (m, 2 H), 3,55 - 3,65 (m, 1 H), 3,43 - 3,51 (m, 1 H), 3,32 - 3,42 (m, 1 H), 2,43 - 2,54 (m, 1 H), 2,05 - 2,20 (m, 2 H), 1,83 - 1,95 (m, 1 H)	
251	 (4S)-1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-4-hidróxi-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 537,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 7,75 - 9,01 (m, 4 H), 7,10 - 7,66 (m, 4 H), 4,80 (dd, J = 7,6, 9,8 Hz, 1 H), 4,59 - 4,69 (m, 1 H), 3,74 - 4,54 (m, 7 H), 3,46 -	C

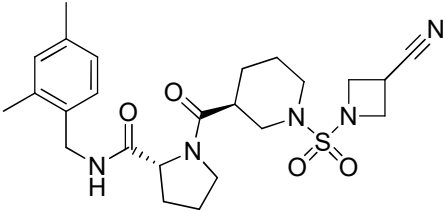
			3,58 (m, 1 H), 3,41 – 3,46 (m, 1 H), 2,32 – 2,44 (m, 1 H), 2,08 – 2,19 (m, 1 H).	
252	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(trifluorometil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 503,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,62 (dd, J = 7,6, 65,3 Hz, 1 H), 7,76 – 7,90 (m, 1 H), 7,55 – 7,76 (m, 2 H), 4,49 – 4,62 (m, 1 H), 4,14 – 4,37 (m, 1 H), 3,39 – 3,63 (m, 2 H), 2,14 – 2,27 (m, 1 H), 1,65 – 1,88 (m, 2 H), 0,91 – 1,27 (m, 2	A

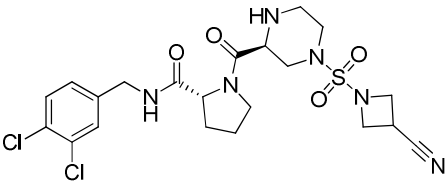
			H), 0,54 (dd, J = 8,5, 35,9 Hz, 1 H), 0,33 - 0,41 (m, 1 H), - 0,08 - 0,11 (m, 1 H).	
253	 (2R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonyl)benzoil)-2-piperidinacboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 527,0 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,96 - 8,11 (m, 2 H), 7,56 - 7,80 (m, 2 H), 7,41 - 7,52 (m, 2 H), 7,37 (d, J=10,47 Hz, 1 H), 7,03 - 7,19 (m, 1 H), 5,14 - 5,34 (m, 1 H), 4,47 - 4,64 (m, 1 H), 3,51 - 3,73 (m, 1 H), 3,14 - 3,28 (m, 1 H), 2,98 -	C

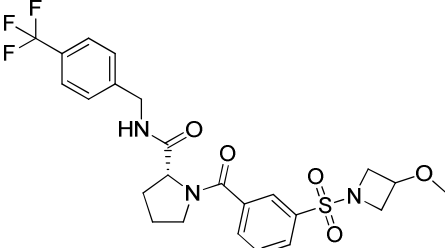
			3,13 (m, 3 H), 2,21 - 2,32 (m, 1 H), 1,63 - 1,92 (m, 4 H), 1,47 - 1,58 (m, 1 H), 1,20 - 1,36 (m, 1 H), 0,64 - 0,73 (m, 1 H), 0,54 - 0,64 (m, 1 H), 0,34 - 0,52 (m, 2 H)	
254	 N-((1R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)-1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-2-piperazinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 527,2 (M+Na) ⁺	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,34 (d 1, J=7,26 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 1 H), 7,04 - 7,15 (m, 2 H), 5,13 (quin, J=7,10 Hz, 1 H), 4,45 - 4,55 (m, 1	M

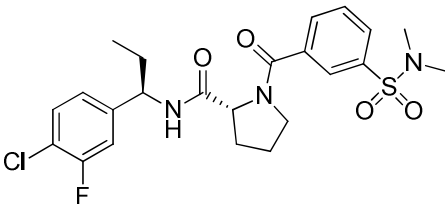
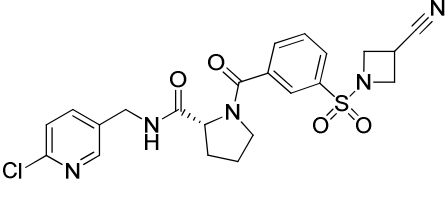
			H), 4,08 - 4,18 (m, 5 H), 3,76 - 3,94 (m, 1 H), 3,65 - 3,74 (m, 2 H), 3,41 - 3,63 (m, 4 H), 3,15 (d l, J=13,48 Hz, 1 H), 2,75 - 2,98 (m, 3 H), 2,27 - 2,42 (m, 1 H), 2,06 - 2,20 (m, 1 H), 1,95 - 2,04 (m, 1 H), 1,72 - 1,95 (m, 2 H), 1,43 (d, J=7,05 Hz, 3 H)	

255	 N-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(3-oxetanil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 495,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 8,23 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,05 - 8,12 (m, 2 H), 7,96 (dt, J = 1,3, 7,7 Hz, 1 H), 7,73 - 7,79 (m, 1 H), 7,48 (t, 1 H), 7,25 (dd, J = 2,0, 10,2 Hz, 1 H), 7,17 (dt, J = 1,3, 8,2 Hz, 1 H), 5,41 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 4,63 - 4,70 (m, 2 H), 4,53 - 4,58 (m, 1 H), 4,46 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 3,62 - 3,70 (m, 1 H), 3,47 -	A

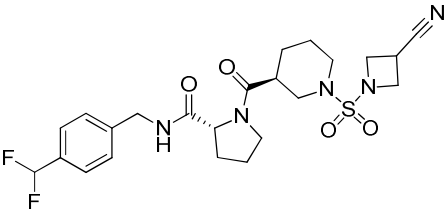
			3,58 (m, 2 H), 3,19 (s, 4 H), 2,27 - 2,38 (m, 1 H), 1,96 - 2,05 (m, 1 H), 1,79 - 1,95 (m, 3 H).	
256	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2,4-dimetilbenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 488,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,04 - 8,44 (m, 1 H), 7,03 - 7,09 (m, 1 H), 6,90 - 6,98 (m, 2 H), 4,27 - 4,52 (m, 1 H), 4,10 - 4,26 (m, 2 H), 4,01 - 4,09 (m, 2 H), 3,88 - 3,97 (m, 2 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 3,34 - 3,69 (m, 4	A

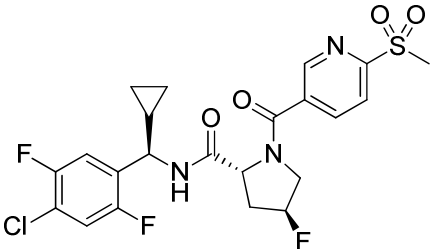
			H), 2,70 - 2,87 (m, 2 H), 2,19 - 2,25 (m, 6 H), 2,01 - 2,12 (m, 1 H), 1,69 - 1,99 (m, 6 H), 1,33 - 1,57 (m, 2 H)	
257	 1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-piperazinil)carbonil)-N-(3,4-diclorobenzil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 529,0 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ 7,32- 7,46 (m, 3H), 7,06-7,19 (m, 1H), 4,55- 4,67 (m, 1H), 4,30-4,47 (m, 2H), 4,01- 4,24 (m, 5H), 3,78-3,90 (m, 1H), 3,66- 3,78 (m, 2H), 3,39-3,66 (m, 3H), 3,10- 3,22 (m, 1H), 2,75-3,02 (m, 3H), 2,39-	E

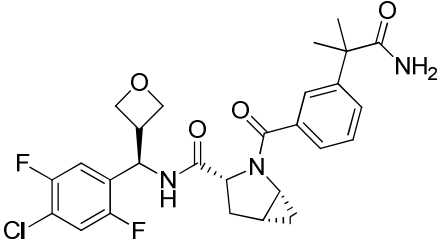
			2,55 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 1H), 1,86- 2,01 (m, 2H)	
258	 1-(3-((3-metóxi-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 526,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,47 - 8,72 (m, 1 H), 7,60 - 8,04 (m, 6 H), 7,14 - 7,55 (m, 2 H), 3,85 - 4,55 (m, 6 H), 3,59 (s l, 1 H), 3,39 - 3,51 (m, 3 H), 2,98 - 3,09 (m, 3 H), 2,19 - 2,34 (m, 1 H), 1,77 - 2,02 (m, 3 H)	C

259	 N-((1R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propil)-1-(3-(dimetilsulfamoil)benzoi l)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 496,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,13 - 8,48 (m, 1 H), 6,88 - 7,98 (m, 7 H), 4,33 - 4,77 (m, 2 H), 3,40 - 3,67 (m, 2 H), 2,56 - 2,75 (m, 6 H), 2,15 - 2,34 (m, 1 H), 1,32 - 1,95 (m, 5 H), 0,43 - 0,94 (m, 3 H)	A
260	 N-((6-cloro-3-piridil)metil)-1-((3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)fenil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 488,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,29 - 8,34 (m, 1 H), 7,98 - 8,05 (m, 1 H), 7,93 - 7,96 (m, 1 H), 7,81 - 7,87 (m, 1 H)	A

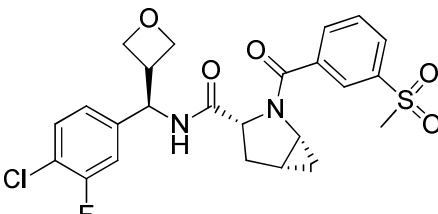
			H), 7,68 - 7,75 (m, 1 H), 7,62 - 7,68 (m, 1 H), 7,33 - 7,41 (m, 1 H), 7,29 (d, J=8,17 Hz, 1 H), 4,71 - 4,80 (m, 1 H), 4,40 - 4,57 (m, 2 H), 4,14 - 4,23 (m, 2 H), 4,04 (t, J=7,33 Hz, 2 H), 3,60 - 3,68 (m, 1 H), 3,45 - 3,52 (m, 1 H), 3,34 - 3,43 (m, 1 H), 2,42 - 2,55 (m, 1 H), 2,10 - 2,19 (m, 2 H), 1,88 - 1,95 (m, 1 H)	

261	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(difluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 510,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,45 (d l, J=7,79 Hz, 2 H), 7,36 (s l, 1 H), 7,32 (d l, J=7,78 Hz, 2 H), 6,62 (t, J=56,44 Hz, 1 H), 4,59 (d l, J=6,88 Hz, 1 H), 4,49 (d ld, J=15,25, 6,16 Hz, 1 H), 4,40 (d ld, J=15,18, 5,32 Hz, 1 H), 4,02 - 4,16 (m, 4 H), 3,75 (d l, J=12,46 Hz, 2 H), 3,51 - 3,63 (m, 2 H), 3,37 - 3,47 (m, 1 H),	C

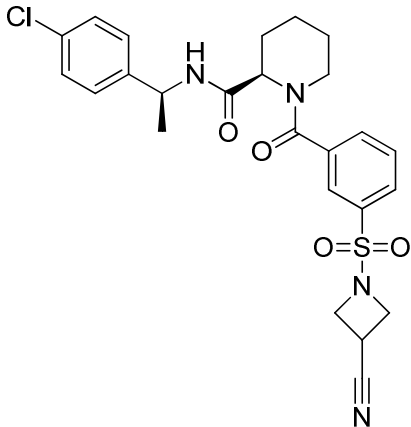
			2,85 - 3,03 (m, 1 H), 2,64 - 2,80 (m, 2 H), 2,37 - 2,49 (m, 1 H), 2,11 - 2,23 (m, 1 H), 1,99 - 2,08 (m, 1 H), 1,86 - 1,95 (m, 2 H), 1,79 (d l, J=13,49 Hz, 1 H), 1,57 - 1,68 (m, 1 H), 1,42 - 1,56 (m, 1 H).	
262	 (4S)-N-((R)-(4-cloro- 2,5- difluorofenil)(cicloprop il)métil)-4-fluoro-1-(6- (metilsulfonil)-3-	LCMS- ESI (POS.) m/z: 516,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,60 - 9,03 (m, 2 H), 8,15 - 8,28 (m, 1 H), 7,99 - 8,10 (m, 1 H), 7,33 - 7,67 (m, 2	C

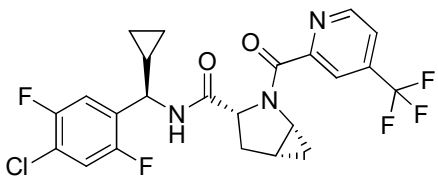
	piridinil)carbonil)-D-prolinamida		H), 5,28 - 5,39 (m, 1 H), 4,49 - 4,78 (m, 1 H), 3,98 - 4,18 (m, 2 H), 3,65 (d ld, J=14,01, 2,72 Hz, 1 H), 3,35 - 3,46 (m, 3 H), 2,52 - 2,69 (m, 1 H), 1,81 - 2,03 (m, 1 H), 0,89 - 1,34 (m, 1 H), -0,16 - 0,68 (m, 4 H)	
263	 (1R, 3R, 5R)-2-(3-(1-amino-2-metil-1-oxo-2-propanil)benzoil)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-2-	LCMS- APCI (POS.) m/z: 532,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 7,87 (t, 1 H), 7,65 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,57 (ddd, J = 1,2, 2,0, 7,9 Hz, 1 H),	v

	azabicyclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida	7,48 (t, 1 H), 7,39 (dd, J = 6,1, 9,5 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J = 6,3, 9,4 Hz, 1 H), 5,56 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,97 (dd, J = 4,2, 11,4 Hz, 1 H), 4,83 (dd, J = 6,5, 7,6 Hz, 1 H), 4,67 (dd, J = 6,4, 7,8 Hz, 1 H), 4,60 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,38 (t, J = 0,9, 12,4 Hz, 1 H), 3,46 - 3,55 (m, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 2,59 - 2,68 (m, 1 H), 1,91 (dd, J = 4,2, 13,5 Hz, 1 H),	

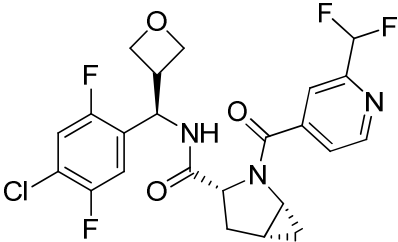
			1,77 (dq, J = 5,9, 9,0 Hz, 1 H), 1,60 (d, J = 4,2 Hz, 6 H), 1,23 (td, J = 2,6, 5,3 Hz, 1 H), 0,89 (dt, J = 5,8, 8,1 Hz, 1 H).	
264	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 507,1 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,39 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,09 – 8,15 (m, 2 H), 7,79 (t, 1 H), 7,48 (t, J = 7,6, 8,2 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 2,0, 10,2 Hz, 1 H), 7,13 – 7,17 (m, 1 H), 5,30 – 5,36 (m, 1 H), 5,00 (dd, J = 4,2, 11,4	A

			Hz, 1 H), 4,83 (dd, J = 6,5, 7,7 Hz, 1 H), 4,66 (dd, J = 6,4, 7,9 Hz, 1 H), 4,60 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,42 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 3,47 (dddd, J = 1,7, 6,0, 7,8, 10,1 Hz, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 2,61 – 2,73 (m, 1 H), 1,91 (dd, 1 H), 1,77 – 1,86 (m, 1 H), 1,29 (td, J = 2,7, 5,3 Hz, 1 H), 0,91 (dtd, J = 1,0, 5,7, 9,0 Hz, 1 H).	

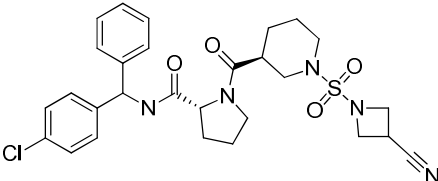
265	 (2R)-N-((1S)-1-(4-clorofenil)etil)-1-((3-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)fenil)carbonil)-2-piperidinacarboxamida	LCMS- APCI (NEG.) m/z: 513,2 (M-H)	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 8,47 (s, 1 H), 7,84 – 8,02 (m, 4 H), 7,69 – 7,84 (m, 2 H), 7,33 (d, J = 4,6 Hz, 7 H), 5,23 (s, 1 H), 5,06 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,10 (td, J = 2,8, 8,9 Hz, 4 H), 3,78 – 3,98 (m, 4 H), 3,49 (s, 4 H), 2,12 – 2,34 (m, 2 H), 1,82 – 2,00 (m, 1 H), 1,61 – 1,82 (m, 4 H), 1,40 – 1,61 (m, 9 H).	Q

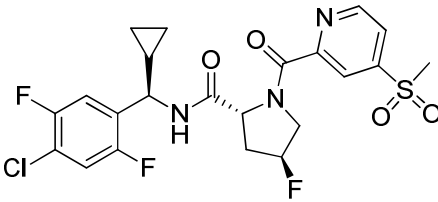
266	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-chloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((4-(trifluorometil)-2-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 500,1 (M+H)+	1H RMN (DMSO-d6) δ: 9,14 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,20 - 8,16 (m, 1H), 8,14 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 9,5, 6,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 9,4, 6,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 5,10	Q

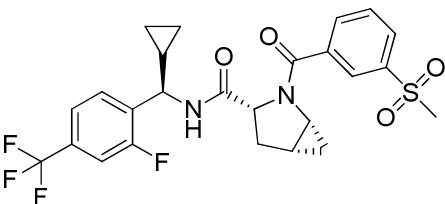
			(dd, J = 11,4, 3,3 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 4,29 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 4,00 (td, J = 6,3, 2,5 Hz, 1H), 2,01 (dd, J = 13,4, 2,9 Hz, 2H), 1,91 (dd, J = 13,3, 3,2 Hz, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,43 - 1,32 (m, 2H), 0,99 - 0,87 (m, 2H), 0,86 - 0,79 (m, 1H), 0,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 0,64 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 0,53 (s, 1H), 0,49 (d,	

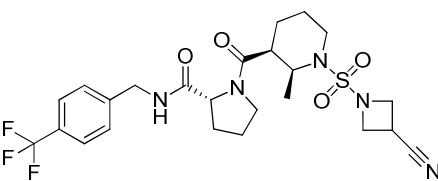
			J = 8,1 Hz, 2H)	
267	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((2-(difluorometil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 598,1 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,81 (d, J = 0,7, 5,0 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,87 (ddt, J = 0,9, 1,7, 5,1 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 6,1, 9,5 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J = 6,3, 9,4 Hz, 1 H), 6,82 (t, J = 55,1 Hz, 1 H), 5,57 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,96 (dd, J = 4,1, 11,4 Hz, 1	A

			H), 4,84 (dd, J = 6,5, 7,7 Hz, 1 H), 4,67 (dd, J = 6,5, 7,8 Hz, 1 H), 4,61 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,38 (t, 1 H), 3,46 - 3,56 (m, 1 H), 3,29 (ddd, J = 2,6, 5,9, 6,6 Hz, 1 H), 2,68 (td, J = 6,3, 12,4 Hz, 1 H), 1,90 (dd, J = 4,1, 13,5 Hz, 1 H), 1,77 - 1,84 (m, 1 H), 1,26 (td, J = 2,6, 5,3 Hz, 1 H), 0,88 (ddd, J = 5,0, 6,1, 8,3 Hz, 1 H).	

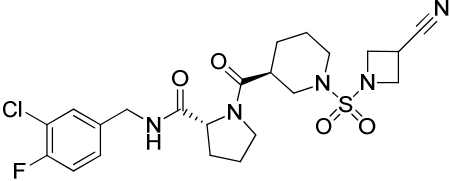
268	 (2R)-N-((4-clorofenil)(fenil)metil)-1-((S)-1-((3-cianoazetidina-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 570,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,65 - 9,10 (m, 1 H), 7,17 - 7,46 (m, 9 H), 6,02 - 6,14 (m, 1 H), 4,38 - 4,55 (m, 1 H), 3,87 - 4,11 (m, 4 H), 3,72 - 3,83 (m, 1 H), 3,33 - 3,65 (m, 4 H), 2,59 - 2,88 (m, 3 H), 2,03 - 2,30 (m, 1 H), 1,68 - 1,95 (m, 5 H), 1,32 - 1,55 (m, 2 H)	A

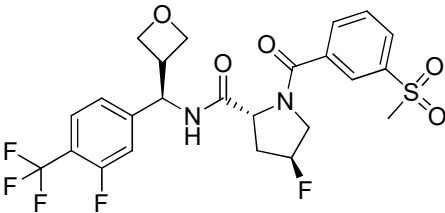
269	 (4S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-4-fluoro-1-(4-(metilsulfonil)-2-piridinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 516,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,85 - 9,03 (m, 1 H), 8,67 - 8,81 (m, 1 H), 8,16 - 8,28 (m, 1 H), 8,02 - 8,11 (m, 1 H), 7,36 - 7,66 (m, 2 H), 4,55 - 5,42 (m, 2 H), 3,90 - 4,21 (m, 2 H), 3,61 - 3,76 (m, 1 H), 3,38 - 3,39 (m, 3 H), 2,56 - 2,67 (m, 1 H), 1,82 - 2,05 (m, 1 H), 1,00 - 1,25 (m, 1 H), 0,31 - 0,62 (m, 3	C

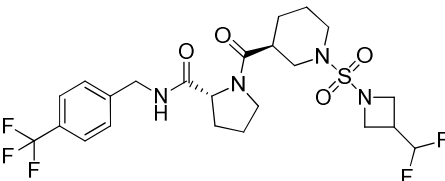
			H), -0,17 - 0,11 (m, 1 H)	
270	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 525,0 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 8,33 (s, 1 H), 8,09 (d, J=7,88 Hz, 1 H), 8,01 (d, J=7,67 Hz, 1 H), 7,71 (t, J=7,77 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=7,46 Hz, 1 H), 7,28 - 7,48 (m, 3 H), 5,11 (d, J=9,12 Hz, 1 H), 4,60 (t, J=7,98 Hz, 1 H), 3,22 - 3,29 (m, 1 H),	C

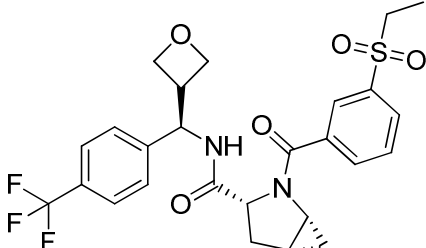
			3,11 (s, 3 H), 2,61 (d l, J=13,27 Hz, 1 H), 2,29 (td, J=11,82, 6,22 Hz, 1 H), 1,66 - 1,78 (m, 1 H), 1,10 - 1,33 (m, 3 H), 0,83 - 0,89 (m, 1 H), 0,46 - 0,61 (m, 2 H), 0,33 - 0,43 (m, 2 H)	
271	 1-(((2S,3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-metil-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 542,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,56 (d, J=8,04 Hz, 2 H), 7,43 (t l, J=5,58 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=8,04 Hz, 2 H), 4,40 - 4,56 (m, 3	M

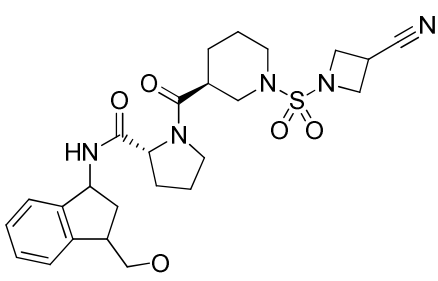
			H), 4,24 (quin, J=6,10 Hz, 1 H), 3,98 - 4,16 (m, 4 H), 3,60 - 3,75 (m, 3 H), 3,34 - 3,43 (m, 1 H), 2,99 - 3,08 (m, 1 H), 2,88 - 2,96 (m, 1 H), 2,41 (ddd, J=9,02, 6,42, 3,24 Hz, 1 H), 2,12 - 2,28 (m, 1 H), 1,88 - 2,09 (m, 3 H), 1,75 (d l, J=13,49 Hz, 1 H), 1,49 - 1,68 (m, 2 H), 1,19 - 1,29 (m, 3 H)	

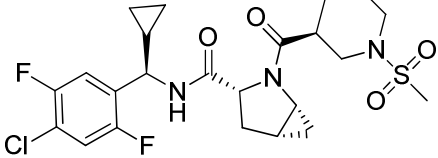
272	 N-(3-cloro-4-fluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 512,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,32 (s, 1 H), 7,18 - 7,51 (m, 3 H), 5,85 - 5,85 (m, 1 H), 4,17 - 4,49 (m, 3 H), 4,00 - 4,14 (m, 2 H), 3,87 - 4,00 (m, 2 H), 3,73 - 3,86 (m, 1 H), 3,50 - 3,73 (m, 3 H), 3,33 - 3,49 (m, 1 H), 2,61 - 2,91 (m, 3 H), 2,04 - 2,33 (m, 1 H), 1,65 - 1,98 (m, 5 H), 1,34 - 1,59 (m, 2 H)	A

273	 (4S)-4-fluoro-N-((R)-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-1-(3-(metilsulfonyl)benzoil)-D-prolinamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 547,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm 8,25 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,11 - 8,16 (m, 1 H), 7,98 (dt, J = 1,3, 7,7 Hz, 1 H), 7,79 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,70 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 10,6 Hz, 2 H), 5,47 - 5,52 (m, 1 H), 5,33 - 5,41 (m, 1 H), 5,18 - 5,28 (m, 1 H), 4,77 (dd, J = 7,5, 10,2 Hz, 1 H), 4,65 - 4,71 (m, 2 H), 4,49 (t, J = 6,3 Hz, 1 H),	A

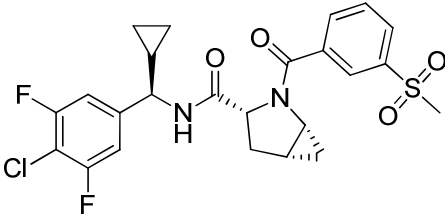
			3,91 - 4,07 (m, 1 H), 3,72 (ddd, J = 2,2, 12,7, 19,9 Hz, 1 H), 3,54 (dddd, J = 1,7, 6,0, 7,7, 10,1 Hz, 1 H), 3,37 (s, 2 H), 3,19 (s, 4 H), 2,53 - 2,67 (m, 1 H), 2,04 - 2,23 (m, 1 H).	
274	 1-(((3S)-1-((3-(difluorometil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 553,2 (M+Na)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,22 - 8,80 (m, 1 H), 7,57 - 7,82 (m, 2 H), 7,45 (d l, J=7,79 Hz, 2 H), 6,06 - 6,46 (m, 1 H), 4,26 - 4,56 (m, 3	M

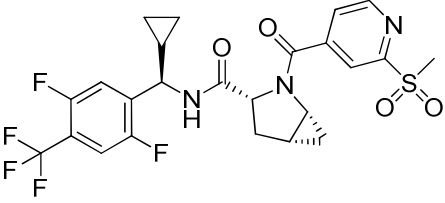
			H), 3,37 - 3,99 (m, 8 H), 3,03 - 3,24 (m, 1 H), 2,59 - 2,93 (m, 3 H), 1,67 - 2,40 (m, 6 H), 1,32 - 1,58 (m, 2 H)	
275	 (1R,3R,5R)-2-(3-(ethylsulfonyl)benzoyl)- N-((R)-3-oxetanyl-(4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)-2- azabicyclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 537,2 (M+H)+	1H RMN (Metanol-d4) δ: 8,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,35 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,9, 1,9, 1,2 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 8,1, 7,6 Hz, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,47 - 5,37 (m, 1H),	C

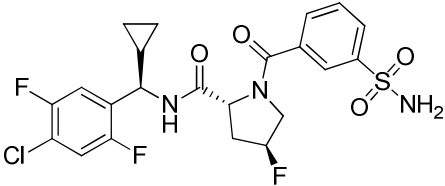
			5,01 (dd, J = 11,4, 4,2 Hz, 1H), 4,86 - 4,82 (m, 1H), 4,72 - 4,57 (m, 2H), 4,44 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,59 - 3,41 (m, 1H), 3,31 - 3,24 (m, 3H), 2,68 (td, J = 12,7, 6,6 Hz, 2H), 1,92 (dd, J = 13,5, 4,2 Hz, 2H), 1,87 - 1,73 (m, 2H), 0,97 - 0,83 (m, 2H)	
276	 (2R)-1-((S)-1-((3-cianoazetidin-1-yl)sulfonil)piperidina-3-carbonil)-N-(3-	LCMS-ESI (POS.) m/z: 516,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,93 - 8,51 (m, 1 H), 6,98 - 7,46 (m, 4 H), 5,14 - 5,35 (m, 1 H), 4,67 -	A

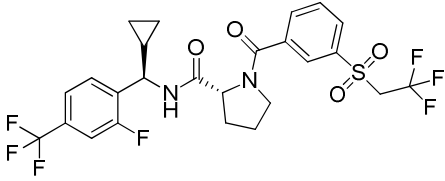
	(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)pirrolidina-2-carboxamida		4,88 (m, 1 H), 4,20 - 4,51 (m, 1 H), 3,85 - 4,13 (m, 4 H), 3,69 - 3,84 (m, 2 H), 3,41 - 3,70 (m, 5 H), 3,10 - 3,21 (m, 1 H), 2,60 - 2,97 (m, 4 H), 1,33 - 2,30 (m, 9 H)	
277	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-(((3S)-1-(metilsulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 516,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,69 (d l, J=6,62 Hz, 1 H), 7,05 - 7,18 (m, 2 H), 4,85 (d l, J=10,12 Hz, 1 H), 4,42 - 4,51 (m, 1 H), 3,97 (d l, J=11,42	M

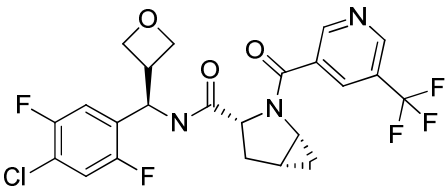
			Hz, 1 H), 3,89 (d l, J=11,29 Hz, 1 H), 3,41 - 3,55 (m, 1 H), 2,99 - 3,17 (m, 1 H), 2,88 - 2,98 (m, 1 H), 2,77 - 2,87 (m, 3 H), 2,69 (t l, J=11,35 Hz, 1 H), 2,48 - 2,63 (m, 1 H), 2,12 - 2,30 (m, 2 H), 1,93 (d l, J=13,49 Hz, 1 H), 1,77 - 1,86 (m, 1 H), 1,70 - 1,77 (m, 1 H), 1,60 - 1,69 (m, 1 H), 1,14 (d ld, J=7,66, 3,89 Hz, 1	

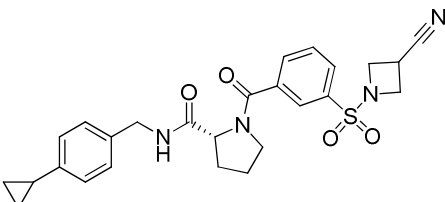
			H), 0,89 - 0,97 (m, 1 H), 0,83 (d l, J=7,79 Hz, 1 H), 0,48 - 0,68 (m, 2 H), 0,34 (d l, J=3,24 Hz, 1 H), 0,26 - 0,43 (m, 1 H)	
278	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-chloro-3,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 509,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,37 - 8,70 (m, 1 H) 7,90 - 8,21 (m, 3 H) 7,68 - 7,81 (m, 1 H) 7,14 - 7,33 (m, 2 H) 4,65 - 4,99 (m, 1 H) 3,79 - 4,27 (m, 1 H) 3,24 - 3,28 (m, 4 H) 2,54 - 2,62 (m, 1 H) 1,55 - 1,82 (m, 2 H) 0,69 - 1,17 (m, 3 H)	C

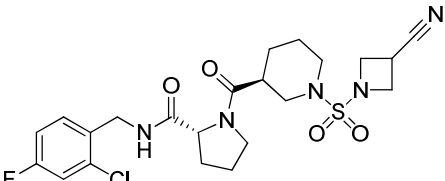
			0,09 - 0,56 (m, 4 H)	
279	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((2-(metilsulfonyl)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 544,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,94 (d, J=4,80 Hz, 1 H), 8,75 (d, J=7,40 Hz, 1 H), 7,83 - 8,27 (m, 2 H), 7,69 - 7,81 (m, 1 H), 7,59 (dd, J=11,03, 5,45 Hz, 1 H), 4,11 - 5,04 (m, 2 H), 3,19 - 3,37 (m, 4 H), 2,54 - 2,76 (m, 1 H), 1,53 - 1,83 (m, 2 H), -	C

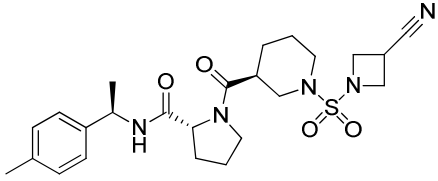
			0,22 - 1,30 (m, 7 H)	
280	 (4S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-4-fluoro-1-(3-sulfamoylbenzoyl)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 516,0 (M+H) ⁺	¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 8,16 (s, 1 H), 8,06 (d, J=7,98 Hz, 1 H), 7,76 (d, J=7,77 Hz, 1 H), 7,50 - 7,66 (m, 2 H), 7,03 - 7,20 (m, 2 H), 5,42 - 6,13 (m, 2 H), 5,12 - 5,31 (m, 1 H), 4,92 (t, J=8,40 Hz, 1 H), 4,42 - 4,53 (m, 1 H), 3,68 -	C

			3,94 (m, 2 H), 2,41 - 2,62 (m, 2 H), 0,88 - 1,27 (m, 1 H), -0,11 - 0,63 (m, 4 H)	
281	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)methyl)-1-(3-((2,2,2-trifluoroetil)sulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 581,1 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,43 - 8,79 (m, 1 H), 7,50 - 8,21 (m, 7 H), 4,87 - 5,24 (m, 2 H), 4,12 - 4,70 (m, 2 H), 3,33 - 3,70 (m, 2 H), 2,14 - 2,31 (m, 1 H), 1,57 - 2,01 (m, 3 H), 0,76 - 1,37 (m, 1 H), -0,16 - 0,76 (m, 4 H)	C

282	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((5-(trifluorometil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 516,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,12 - 9,18 (m, 1 H), 8,53 (dd, J = 8,0, 113,7 Hz, 1 H), 8,24 - 8,37 (m, 1 H), 7,65 (ddd, J = 6,2, 9,4, 18,7 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 6,3, 9,7 Hz, 1 H), 5,41 (t, J = 8,9 Hz, 1 H), 4,90 (dd, J = 3,8, 11,4 Hz, 1 H), 4,63 (dd, 1 H), 4,51 (dd, 1 H), 4,37 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 4,20 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 3,37 (td, J = 2,7, 6,3	Q

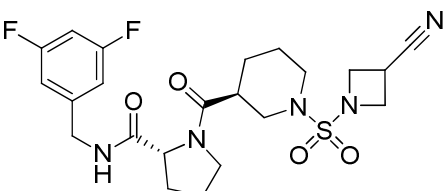
			Hz, 1 H), 2,54 - 2,64 (m, 1 H), 1,66 - 1,78 (m, 1 H), 1,11 - 1,20 (m, 1 H), 0,80 (dt, J = 5,6, 9,9 Hz, 1 H).	
283	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-ciclopropilbenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 493,0 (M+H) ⁺	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,98 - 8,06 (m, 1 H), 7,91 - 7,97 (m, 1 H), 7,81 - 7,88 (m, 1 H), 7,66 - 7,72 (m, 1 H), 7,15 - 7,22 (m, 2 H), 7,05 (s, 2 H), 6,96 (t l, J=5,05 Hz, 1 H), 4,66 - 4,76 (m, 1 H), 4,39 -	A

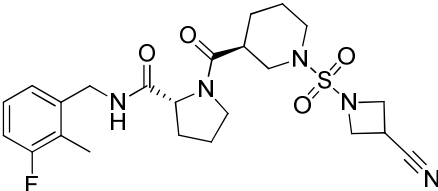
			4,52 (m, 2 H), 4,10 - 4,20 (m, 2 H), 4,01 - 4,08 (m, 2 H), 3,60 - 3,68 (m, 1 H), 3,44 - 3,52 (m, 1 H), 3,35 - 3,38 (m, 1 H), 2,35 - 2,49 (m, 1 H), 2,12 - 2,23 (m, 2 H), 1,85 - 1,97 (m, 2 H), 0,94 - 1,03 (m, 2 H), 0,66 - 0,75 (m, 2 H)	
284	 N-(2-cloro-4-fluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-azetidini)sulfonil)-3-azetidini	LCMS-ESI (POS.) m/z: 512,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,18 - 8,70 (m, 1 H), 7,16 - 7,45 (m, 3 H), 4,18 - 4,54 (m, 3 H)	A

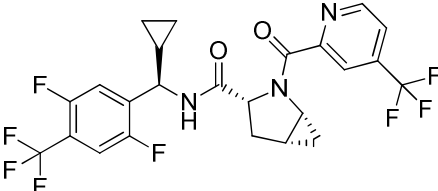
	piperidinil)carbonil)-D-prolinamida		H), 4,00 - 4,11 (m, 2 H), 3,89 - 3,98 (m, 2 H), 3,75 - 3,85 (m, 2 H), 3,41 - 3,59 (m, 3 H), 2,70 - 2,91 (m, 2 H), 2,58 - 2,68 (m, 1 H), 2,04 - 2,33 (m, 1 H), 1,62 - 2,00 (m, 5 H), 1,31 - 1,55 (m, 2 H)	
285	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-metilfenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 488,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,15 - 7,25 (m, 4 H), 7,04 - 7,14 (m, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 4,53 (dd, J=7,98, 2,79 Hz, 1	A

709/1330

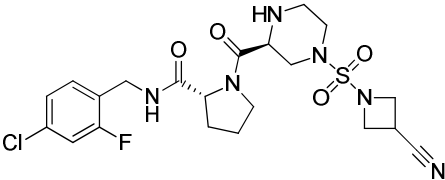
			H), 4,08 - 4,20 (m, 4 H), 3,74 - 3,85 (m, 2 H), 3,59 - 3,71 (m, 2 H), 3,42 - 3,50 (m, 1 H), 2,97 - 3,08 (m, 1 H), 2,71 - 2,86 (m, 2 H), 2,34 - 2,41 (m, 3 H), 2,17 - 2,33 (m, 2 H), 1,82 - 2,12 (m, 4 H), 1,59 - 1,77 (m, 2 H), 1,39 - 1,51 (m, 3 H)	
286		LCMS-APCI (POS.) m/z: 586,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 7,18 - 7,63 (m, 7 H), 4,12 - 4,47 (m, 6 H),	W

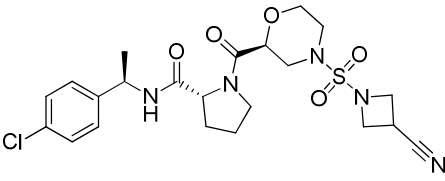
	N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(3-fluoro-1-(metilsulfonil)-3-azetidil)benzoil)-D-prolinamida		3,28 – 3,56 (m, 2 H), 2,87 – 2,91 (m, 3 H), 2,06 – 2,20 (m, 1 H), 1,60 – 1,82 (m, 3 H), 0,79 – 1,17 (m, 1 H), - 0,22 – 0,57 (m, 4 H).	
287	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidil)carbonil)-N-(3,5-difluorobenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 496,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,31 - 8,72 (m, 1 H), 7,02 - 7,19 (m, 1 H), 6,90 - 6,99 (m, 2 H), 4,22 - 4,54 (m, 3 H), 3,98 - 4,12 (m, 2 H), 3,86 - 3,97 (m, 2 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 3,42 -	A

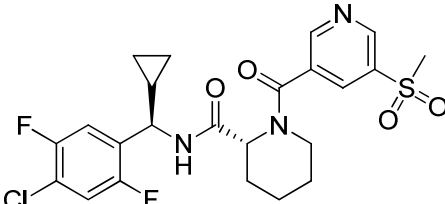
			3,72 (m, 4 H), 2,81 (q, J=11,16 Hz, 2 H), 2,61 - 2,75 (m, 1 H), 2,06 - 2,34 (m, 1 H), 1,67 - 2,01 (m, 5 H), 1,36 - 1,58 (m, 2 H)	
288	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3-fluoro-2-metilbenzil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 492,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,15 - 8,56 (m, 1 H), 7,13 - 7,24 (m, 1 H), 6,99 - 7,10 (m, 2 H), 4,17 - 4,50 (m, 3 H), 4,01 - 4,10 (m, 2 H), 3,88 - 3,97 (m, 2 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 3,33 - 3,68 (m, 4	A

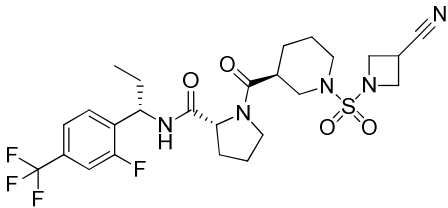
			H), 2,70 - 2,87 (m, 2 H), 2,59 - 2,69 (m, 1 H), 2,04 - 2,34 (m, 4 H), 1,66 - 2,00 (m, 5 H), 1,34 - 1,56 (m, 2 H)	
289	 (1R,3R,5R)-N-((R)- ciclopropil(2,5- difluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-2-((4- (trifluorometil)-2- piridinil)carbonil)-2- azabicclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 534,1 (M+H)+	1H RMN (Metanol-d4) δ: 8,88 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,80 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,51 - 7,36 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 10,7, 5,6 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 11,7, 3,1 Hz, 1H), 5,01 (dd, J =	Q

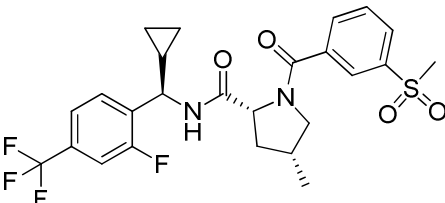
			11,4, 3,7 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,00 - 3,85 (m, 2H), 2,91 - 2,73 (m, 1H), 2,73 - 2,58 (m, 1H), 2,03 - 1,83 (m, 2H), 1,81 - 1,69 (m, 1H), 1,69 - 1,58 (m, 1H), 1,31 - 1,16 (m, 2H), 1,16 - 1,00 (m, 2H), 0,93 - 0,79 (m, 2H), 0,79 - 0,61 (m, 2H), 0,61 - 0,51 (m, 1H), 0,51 - 0,40 (m, 3H), 0,19 - 0,06 (m, 1H), 0,04 - -0,07 (m, 1H)	

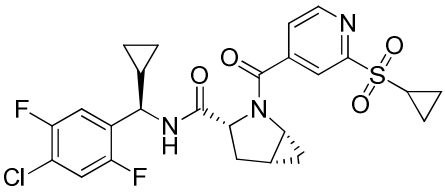
290	 N-(4-cloro-2-fluorobenzil)-1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-2-piperazinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 513,2 (M+Na)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,22 - 7,30 (m, 2 H), 7,05 - 7,16 (m, 2 H), 4,33 - 4,57 (m, 3 H), 4,09 - 4,17 (m, 4 H), 3,75 - 3,84 (m, 1 H), 3,64 - 3,70 (m, 2 H), 3,40 - 3,61 (m, 3 H), 3,08 - 3,15 (m, 1 H), 2,73 - 2,95 (m, 3 H), 2,38 - 2,45 (m, 1 H), 2,00 - 2,21 (m, 2 H), 1,80 - 1,96 (m, 3 H)	M

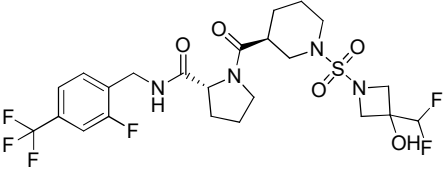
291	 N-((1R)-1-(4-clorofenil)etil)-1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-2-morfolinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 510,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,29-7,34 (m, 2H), 7,21-7,27 (m, 2H), 6,93-7,05 (m, 1H), 4,91-5,16 (m, 1H), 4,49-4,76 (m, 1H), 4,11-4,25 (m, 5H), 3,91-4,05 (m, 1H), 3,77-3,89 (m, 1H), 3,63-3,75 (m, 2H), 3,42-3,57 (m, 3H), 3,21 (d, J=9,69, 12,28 Hz, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 2,29-2,39 (m, 1H), 2,07-2,21 (m, 1H), 1,85-2,03 (m, 2H), 1,44 (d	C

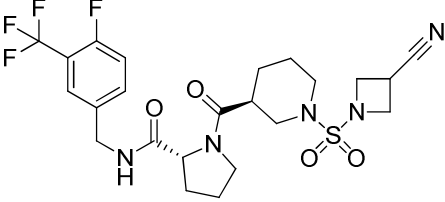
			l, J=6,84 Hz, 3H)	
292	 (2R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-2-piperidinacarboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 512,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,08 - 9,23 (m, 1 H), 8,80 - 9,00 (m, 1 H), 8,56 - 8,73 (m, 1 H), 8,16 - 8,40 (m, 1 H), 7,42 - 7,72 (m, 2 H), 4,23 - 5,23 (m, 2 H), 3,26 - 3,41 (m, 4 H), 2,17 (s l, 1 H), 1,66 - 1,80 (m, 1 H), 1,12 - 1,64 (m, 6	C

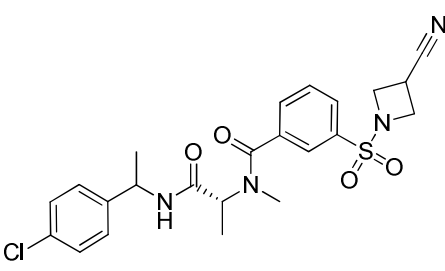
			H), 0,23 - 0,59 (m, 4 H)	
293	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 574,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,27 (d, J=8,04 Hz, 1 H), 7,53 - 7,69 (m, 3 H), 4,86 - 5,04 (m, 1 H), 4,31 - 4,49 (m, 1 H), 4,01 - 4,11 (m, 2 H), 3,90 - 3,96 (m, 2 H), 3,74 - 3,82 (m, 1 H), 3,36 - 3,66 (m, 4 H), 2,69 - 2,86 (m, 2 H), 2,63 (tt,	A

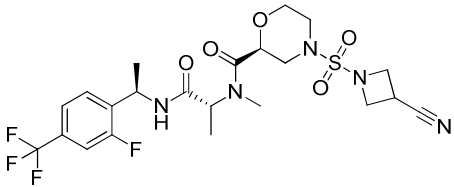
			J=11,24, 3,49 Hz, 1 H), 2,07 - 2,21 (m, 1 H), 1,82 - 1,97 (m, 3 H), 1,61 - 1,79 (m, 4 H), 1,25 - 1,52 (m, 2 H), 0,81 - 0,92 (m, 3 H)	
294	 (4R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-metil-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 527,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,73 (d, J=7,53 Hz, 1 H), 7,45 - 8,10 (m, 7 H), 4,01 - 4,67 (m, 2 H), 3,42 - 3,52 (m, 1 H), 3,23 - 3,33 (m, 3 H), 2,83 - 3,19 (m, 1 H), 2,09 - 2,40 (m, 2 H),	C

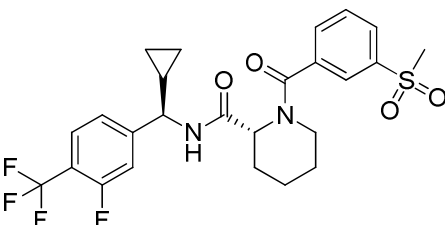
			1,16 - 1,36 (m, 2 H), 0,80 - 1,04 (m, 3 H), - 0,26 - 0,63 (m, 4 H)	
295	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((2-(ciclopropilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 536,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,38 - 9,05 (m, 2 H), 7,69 - 8,23 (m, 2 H), 7,28 - 7,68 (m, 2 H), 4,60 - 4,99 (m, 1 H), 4,04 - 4,57 (m, 1 H), 3,23 - 3,88 (m, 1 H), 2,91 - 3,12 (m, 1 H), 2,53 - 2,79 (m, 1 H), 1,53 - 1,83 (m, 2 H), 1,04 - 1,31 (m, 5	H

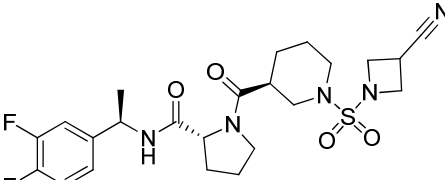
			H), -0,23 - 0,97 (m, 5 H)	
296	 1-(((3S)-1-((3-(difluorometil)-3-hidróxi-1-azetidín)sulfonil)-3-piperidín)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 587,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,41 - 7,47 (m, 1 H), 7,28 - 7,41 (m, 3 H), 5,72 - 6,04 (m, 1 H), 4,42 - 4,61 (m, 3 H), 3,99 - 4,05 (m, 2 H), 3,90 - 3,98 (m, 2 H), 3,69 - 3,80 (m, 2 H), 3,53 - 3,66 (m, 2 H), 3,34 (s, 1 H), 3,01 (dd, J=12,75,	J

			10,57 Hz, 1 H), 2,78 - 2,87 (m, 1 H), 2,67 - 2,77 (m, 1 H), 2,41 (ddt, J=12,50, 6,34, 2,97, 2,97 Hz, 1 H), 2,11 - 2,24 (m, 1 H), 1,98 - 2,09 (m, 1 H), 1,78 - 1,97 (m, 3 H), 1,63 - 1,73 (m, 1 H), 1,50 - 1,58 (m, 1 H)	
297	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metilazetidina	LCMS-ESI (POS.) m/z: 546,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,34 - 8,77 (m, 1 H), 7,41 - 7,68 (m, 3 H), 4,21 - 4,52 (m, 3 H), 4,00 -	A

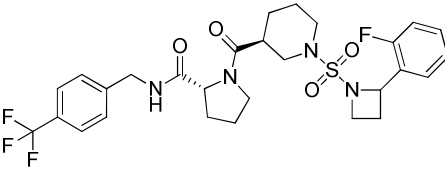
	(trifluorometil)benzil)- D-prolinamida		4,10 (m, 2 H), 3,87 - 3,97 (m, 2 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 3,35 - 3,69 (m, 4 H), 2,67 - 2,91 (m, 2 H), 1,62 - 2,33 (m, 7 H), 1,31 - 1,56 (m, 2 H)	
298	 N-((2R)-1-((1-(4-clorofenil)etil)amino)-1-oxopropan-2-il)-3-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)-N-metilbenzamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 511,0 (M+Na)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,58 - 7,99 (m, 4 H), 7,23 - 7,37 (m, 4 H), 6,75 - 6,99 (m, 1 H), 5,02 - 5,25 (m, 2 H), 4,12 - 4,24 (m, 2 H), 3,97 - 4,08 (m, 2 H), 3,32 -	C

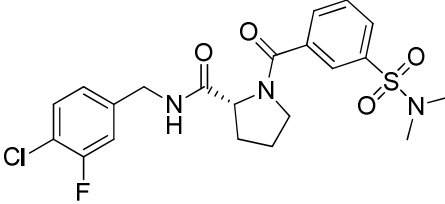
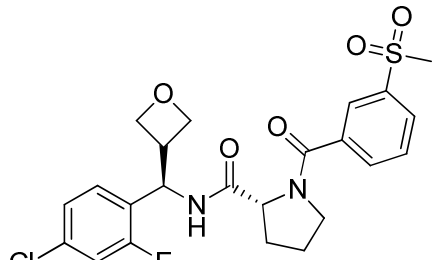
			3,43 (m, 1 H), 2,92 - 3,01 (m, 2 H), 2,75 - 3,01 (m, 1 H), 1,44 - 1,55 (m, 6 H)	
299	 (2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-N-((2R)-1-(((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-1-oxo-2-propanil)-N-metil-2-morfolinacarboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 550,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,45 - 8,62 (m, 1 H), 7,54 - 7,70 (m, 3 H), 5,07 - 5,22 (m, 1 H), 4,62 - 4,90 (m, 1 H), 4,26 - 4,41 (m, 1 H), 4,08 - 4,19 (m, 2 H), 3,97 - 4,07 (m, 2 H), 3,78 - 3,96 (m, 2 H), 3,58 - 3,76 (m, 1 H), 3,35 - 3,55 (m, 2	C

			H), 3,04 (ddd, J=19,11, 12,16, 9,99 Hz, 1 H), 2,65 - 2,99 (m, 4 H), 1,33 - 1,43 (m, 3 H), 1,25 (dd, J=14,34, 6,94 Hz, 3 H)	
300	 (2R)-N-((R)- ciclopropil(3-fluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-1-(3- (metilsulfonil)benzoil)- 2-piperidinacarboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 527,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,71 (d l, J=2,85 Hz, 1 H), 7,98 - 8,04 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,64 - 7,81 (m, 3 H), 7,48 (d l, J=10,64 Hz, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 1 H), 2,94 - 5,28 (m, 7 H), 2,04 - 2,27	C

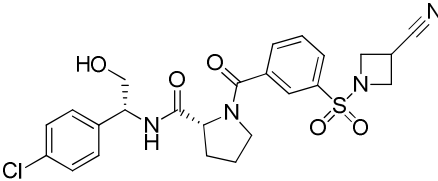
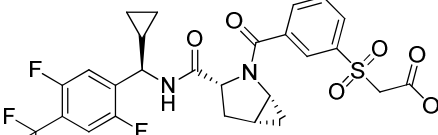
			(m, 1 H), 1,46 - 1,81 (m, 3 H), 1,33 - 1,45 (m, 1 H), 1,08 - 1,25 (m, 2 H), 0,46 - 0,65 (m, 3 H), 0,31 - 0,43 (m, 1 H)	
301	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(3,4-difluorofenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 510,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,58* (d, J=7,66 Hz, 1 H), 8,18 (d, J=7,91 Hz, 1 H), 7,27 - 7,40 (m, 2 H), 7,08 - 7,14 (m, 1 H), 4,82 - 4,95 (m, 1 H), 4,46* (dd, J=8,30, 2,72 Hz, 1 H), 4,27 (dd, J=8,50, 4,09	C

			Hz, 1 H), 4,02 - 4,09 (m, 2 H), 3,89 - 3,97 (m, 2 H), 3,74 - 3,84 (m, 1 H), 3,51 - 3,64 (m, 3 H), 3,27 - 3,43 (m, 1 H), 2,71 - 2,85 (m, 2 H), 2,60 - 2,68 (m, 1 H), 2,30* (t l, J=10,70 Hz, 1 H), 2,17 - 2,26* (m, 1 H), 2,03 - 2,12 (m, 1 H), 1,64 - 1,93 (m, 5 H), 1,38 - 1,55 (m, 2 H), 1,36* (d, J=7,01 Hz, 3 H), 1,33 (d, J=7,01 Hz, 3	

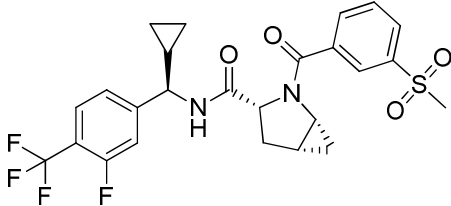
			H). 0 espectro aparece como mistura 2:1 de rotâmeros, *denota picos de rotâmeros mínimos resolvidos.	
302	 (2R)-1-((3S)-1-((2-(2-fluorofenil)azetidin-1-yl)sulfonyl)piperidin-3-carbonyl)-N-(4-(trifluorometil)benzil)p irrolidina-2-carboxamida	LCMS- ESI (NEG.) m/z: 595,2 (M-H) ⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27-8,76 (m, 1H), 7,61-7,77 (m, 3H), 7,12- 7,51 (m, 5H), 5,25-5,42 (m, 1H), 4,22- 4,47 (m, 3H), 3,83-3,98 (m, 1H), 3,33- 3,78 (m, 7H), 2,61-2,70 (m, 1H), 2,01- 2,38 (m, 3H), 1,52-2,01 (m, 5H), 1,06- 1,45 (m, 2H)	J

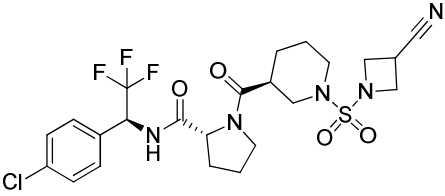
303	 N-(4-cloro-3-fluorobenzil)-1-(3-(dimetilsulfamoil)benzoi l)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 468,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,61 (t, J=5,97 Hz, 1 H), 7,11 - 7,96 (m, 7 H), 4,01 - 4,52 (m, 3 H), 3,42 - 3,68 (m, 2 H), 3,25 - 3,39 (m, 3 H), 2,54 - 2,67 (m, 6 H), 2,18 - 2,33 (m, 1 H), 1,75 - 1,99 (m, 3 H)	C
304	 N-((R)-(4-cloro-2-fluorofenil)(3-oxetanil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 595,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm 8,22 (t, 1 H), 8,04 - 8,12 (m, 2 H), 7,96 (dt, J = 1,3, 7,8 Hz, 1 H), 7,73 - 7,79	A

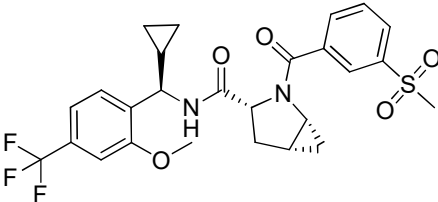
			(m, 1 H), 7,37 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,18 – 7,27 (m, 3 H), 5,65 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 5,51 (s, 1 H), 4,68 (td, 2 H), 4,44 – 4,59 (m, 2 H), 4,40 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,70 – 3,78 (m, 1 H), 3,65 (dt, J = 7,2, 10,2 Hz, 1 H), 3,49 – 3,60 (m, 2 H), 2,26 – 2,38 (m, 1 H), 1,94 – 2,05 (m, 1 H), 1,80 – 1,93 (m, 3 H).	

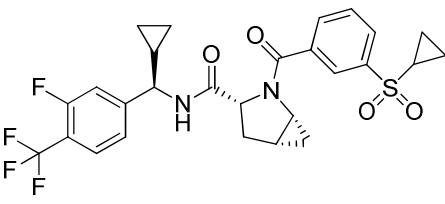
305	 N-((1R)-1-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1-(3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)benz oil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 517,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,16 - 8,47 (m, 1 H), 6,99 - 8,08 (m, 8 H), 4,82 - 4,89 (m, 1 H), 4,56 - 4,58 (m, 1 H), 4,35 - 4,41 (m, 1 H), 3,79 - 4,03 (m, 4 H), 3,42 - 3,72 (m, 5 H), 2,24 (d l, J=2,59 Hz, 1 H), 1,73 - 2,00 (m, 3 H)	A
306	 ácido ((3-(((1R,3R,5R)-3-(((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-	LCMS-ESI (POS.) m/z: 587,0 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,28 (d l, J=1,30 Hz, 1 H), 8,71 (d, J=7,27 Hz, 1 H), 8,39 (d l, J=7,01 Hz,	O

	2- il)carbonil)fenil)sulfon il)acético		1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,95 - 8,12 (m, 2 H), 7,19 - 7,83 (m, 4 H), 4,95 (dd, J=11,29, 3,50 Hz, 1 H), 4,43 - 4,68 (m, 4 H), 4,02 - 4,16 (m, 1 H), 3,72 - 3,77 (m, 1 H), 3,22 (td, J=6,16, 2,47 Hz, 1 H), 2,52 - 2,77 (m, 2 H), 1,62 - 1,79 (m, 2 H), 1,51 (s, 1 H), 1,12 - 1,32 (m, 1 H), 1,00 - 1,12 (m, 1 H), 0,66 - 0,80 (m, 1	

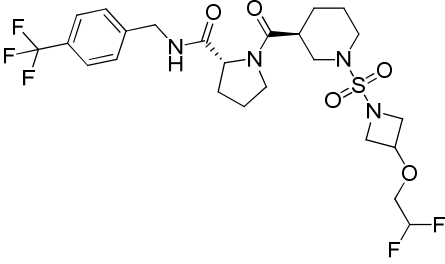
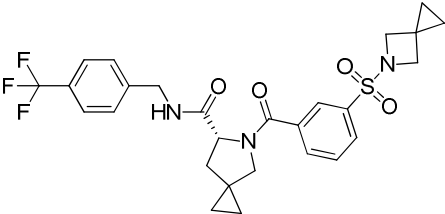
			H), 0,23 - 0,64 (m, 4 H)	
307	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 525,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,42 - 8,73 (m, 1 H) 7,89 - 8,22 (m, 3 H) 7,20 - 7,82 (m, 4 H) 4,66 - 5,02 (m, 1 H) 3,82 - 4,34 (m, 1 H) 3,23 - 3,28 (m, 4 H) 2,55 (s, 1 H) 1,79 (dd, J=13,30, 3,70 Hz, 1 H) 1,52 - 1,73 (m, 1 H) 0,67 - 1,18 (m, 3 H) -0,30 - 0,58 (m, 4 H)	A

308	 N-((1S)-1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 562,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,97 - 9,58 (m, 1 H), 7,41 - 7,63 (m, 4 H), 5,72 - 5,86 (m, 1 H), 4,36 - 4,64 (m, 1 H), 4,01 - 4,11 (m, 2 H), 3,88 - 4,01 (m, 2 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 3,31 - 3,65 (m, 4 H), 2,72 - 2,92 (m, 2 H), 2,59 - 2,70 (m, 1 H), 2,02 - 2,21 (m, 1 H), 1,57 - 1,97 (m, 5 H), 1,31 - 1,56 (m, 2 H)	A

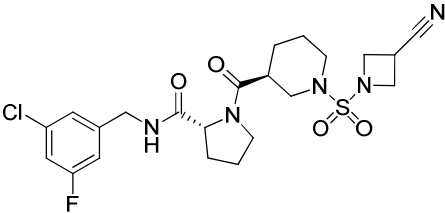
309	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-metóxi-4-(trifluorometil)fenil)methyl)-2-(3-(metilsulfonyl)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 537,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 8,25 - 8,43 (m, 1 H), 8,10 (d l, J=7,78 Hz, 1 H), 8,04 (d l, J=7,66 Hz, 1 H), 7,66 - 7,81 (m, 2 H), 7,32 (d l, J=7,78 Hz, 1 H), 7,21 (d l, J=7,53 Hz, 1 H), 7,03 - 7,13 (m, 1 H), 5,10 (dd, J=10,38, 1,95 Hz, 1 H), 4,64 (t l, J=8,50 Hz, 1 H), 3,78 - 4,01 (m, 3 H), 3,25 (td, J=6,07, 2,40 Hz, 1 H), 3,13 (s, 3 H), 2,63 (dd,	A

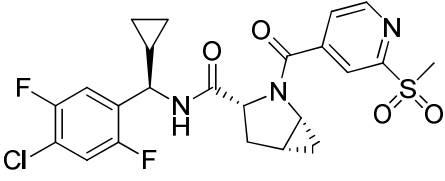
			J=13,17, 2,01 Hz, 1 H), 2,20 - 2,36 (m, 1 H), 1,68 - 1,83 (m, 1 H), 1,22 - 1,35 (m, 1 H), 1,09 - 1,21 (m, 1 H), 0,72 - 0,93 (m, 1 H), 0,36 - 0,60 (m, 3 H), 0,23 - 0,36 (m, 1 H)	
310	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(ciclopropilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 551,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,23 - 8,29 (m, 1 H), 7,96 - 8,08 (m, 2 H), 7,65 - 7,75 (m, 1 H), 7,48 - 7,59 (m, 2 H), 7,14 - 7,25 (m, 2	H

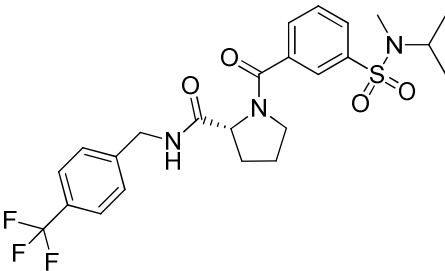
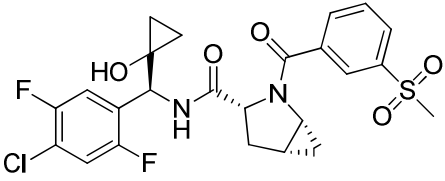
			H), 5,13 - 5,22 (m, 1 H), 4,26 - 4,39 (m, 1 H), 3,24 - 3,32 (m, 1 H), 2,54 - 2,63 (m, 1 H), 2,47 - 2,54 (m, 1 H), 2,35 - 2,45 (m, 1 H), 1,72 - 1,85 (m, 1 H), 1,32 - 1,44 (m, 2 H), 1,03 - 1,26 (m, 4 H), 0,85 - 0,96 (m, 1 H), 0,52 - 0,71 (m, 2 H), 0,31 - 0,46 (m, 2 H)	

311	 1-(((3S)-1-((3-(2,2-difluoroetóxi)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 583,2 (M+Na)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,22 - 8,86 (m, 1 H), 7,56 - 7,83 (m, 2 H), 7,45 (d l, J=7,79 Hz, 2 H), 5,95 - 6,33 (m, 1 H), 4,25 - 4,53 (m, 5 H), 3,91 - 4,07 (m, 2 H), 3,51 - 3,84 (m, 9 H), 2,60 - 2,93 (m, 3 H), 1,30 - 2,42 (m, 10 H)	M
312	 (6R)-5-((3-(5-azaespiro[2.3]hex-5-ilsulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 548,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm 8,16 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,97 - 8,00 (m, 2 H), 7,73 - 7,80	Q

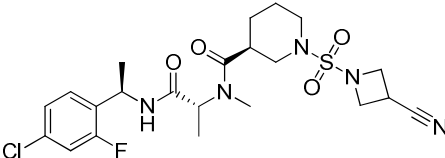
	(trifluorometil)benzil)- 5-azaespiro[2.4]heptano- 6-carboxamida		(m, 1 H), 7,60 – 7,67 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 4,80 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,61 (dd, J = 4,6, 15,7 Hz, 1 H), 4,44 – 4,55 (m, 1 H), 3,88 (s, 4 H), 3,78 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 2,06 – 2,26 (m, 2 H), 0,60 (dddd, J = 3,1, 6,1, 14,3, 25,3 Hz, 4 H), 0,47 (s, 4 H).	

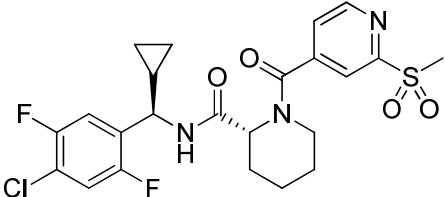
313	 N-(3-cloro-5-fluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 512,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,35 (t 1, J=5,97 Hz, 1 H), 6,99 - 7,35 (m, 3 H), 4,32 - 4,36 (m, 1 H), 4,24 - 4,29 (m, 2 H), 3,98 - 4,12 (m, 2 H), 3,85 - 3,97 (m, 2 H), 3,78 (tt, J=8,69, 6,16 Hz, 1 H), 3,28 - 3,69 (m, 4 H), 2,71 - 2,88 (m, 2 H), 2,60 - 2,70 (m, 1 H), 2,06 - 2,31 (m, 1 H), 1,63 - 1,98 (m, 5 H), 1,35 - 1,56 (m, 2 H)	A

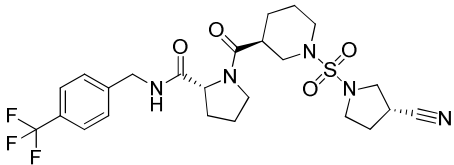
314	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-chloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((2-(metilsulfonyl)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 510,0 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,79 - 8,99 (m, 1 H), 8,39 - 8,71 (m, 1 H), 7,70 - 8,24 (m, 2 H), 7,55 - 7,67 (m, 1 H), 7,30 - 7,53 (m, 1 H), 4,58 - 4,97 (m, 1 H), 4,08 - 4,54 (m, 1 H), 3,26 - 3,34 (m, 4 H), 2,54 - 2,72 (m, 1 H), 1,55 - 1,79 (m, 2 H), -0,24 - 1,25 (m, 7 H)	C

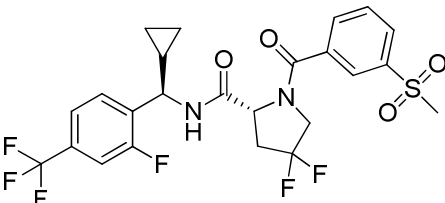
315	 1-(3-(metil(2-propanil)sulfamoil)benzoil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 512,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,62 (s, 1 H), 7,14 - 7,96 (m, 8 H), 4,13 - 4,53 (m, 3 H), 3,99 - 4,10 (m, 1 H), 3,54 - 3,64 (m, 1 H), 2,58 - 2,71 (m, 3 H), 2,14 - 2,36 (m, 1 H), 1,67 - 1,99 (m, 3 H), 0,85 - 1,01 (m, 7 H)	C
316	 (1R,3R,5R)-N-((S)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(1-hidroxiciclopropil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 525,0 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,54 (d, J=8,29 Hz, 1 H), 8,15 - 8,19 (m, 1 H), 7,99 - 8,09 (m, 2 H),	A

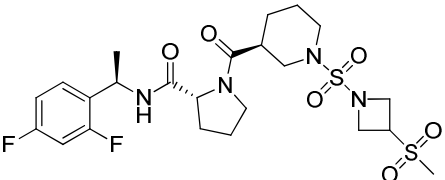
	2- azabicyclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida		7,75 - 7,82 (m, 1 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 7,44 - 7,52 (m, 1 H), 5,53 (s, 1 H), 4,97 (dd, J=11,30, 3,63 Hz, 1 H), 4,88 (d, J=8,19 Hz, 1 H), 3,23 - 3,28 (m, 4 H), 2,52 - 2,62 (m, 1 H), 1,65 - 1,75 (m, 2 H), 1,10 - 1,15 (m, 1 H), 0,62 - 0,79 (m, 4 H), 0,51 - 0,58 (m, 1 H)	

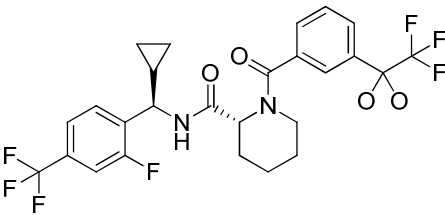
317	 (3S)-N-((2R)-1-(((1R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)amino)-1-oxo-2-propanil)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)-N-metil-3-piperidinacarboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 514,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,24 - 8,53 (m, 1 H), 7,33 - 7,44 (m, 2 H), 7,24 - 7,30 (m, 1 H), 5,00 - 5,17 (m, 1 H), 4,57 - 4,92 (m, 1 H), 4,02 - 4,12 (m, 2 H), 3,90 - 3,99 (m, 2 H), 3,74 - 3,84 (m, 1 H), 3,51 - 3,66 (m, 2 H), 2,67 - 2,97 (m, 6 H), 1,66 - 1,89 (m, 2 H), 1,39 - 1,61 (m, 2 H), 1,29 - 1,38 (m, 4 H), 1,22 (d,	B

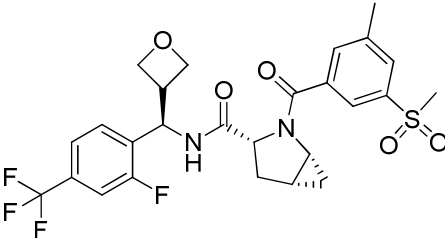
			J=7,14 Hz, 2 H)	
318	 (2R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(2-(metilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-2-piperidinacarboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 534,0 (M+Na)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,82 - 8,94 (m, 1 H), 8,53 - 8,76 (m, 1 H), 7,95 (d l, J=6,49 Hz, 1 H), 7,43 - 7,81 (m, 3 H), 5,14 (d l, J=4,54 Hz, 1 H), 4,33 - 4,47 (m, 1 H), 3,28 - 3,37 (m, 4 H), 2,05 (d l, J=12,46 Hz, 1 H), 1,06 - 1,78 (m, 7 H),	C

			0,25 - 0,66 (m, 4 H)	
319	 1-(((3S)-1-(((3R)-3-ciano-1-pirrolidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 542,2 (M+Na)+	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,57 (m, J=8,09 Hz, 2 H), 7,42 (t, J=6,07 Hz, 1 H), 7,35 (m, J=8,09 Hz, 2 H), 4,47 - 4,63 (m, 2 H), 4,38 - 4,46 (m, 1 H), 3,79 (d l, J=12,85 Hz, 2 H), 3,43 - 3,67 (m, 6 H), 3,11 - 3,20 (m, 1 H), 3,01 (dd,	M

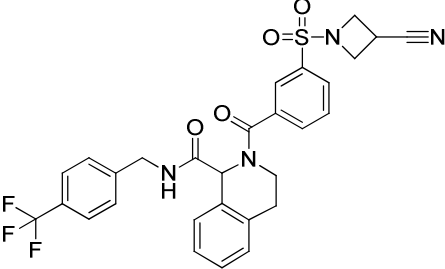
			J=12,75, 11,09 Hz, 1 H), 2,70 - 2,86 (m, 2 H), 2,15 - 2,43 (m, 4 H), 1,88 - 2,09 (m, 3 H), 1,62 - 1,84 (m, 2 H), 1,46 - 1,57 (m, 1 H)	
320	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4,4-difluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 549,0 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,06 - 8,16 (m, 2 H), 7,78 - 7,86 (m, 1 H), 7,69 - 7,78 (m, 1 H), 7,40 - 7,54 (m, 3 H), 7,36 (d, J=10,26 Hz, 1 H), 5,01 (t l, J=8,14 Hz, 1 H), 4,57 (t l, J=8,03 Hz,	C

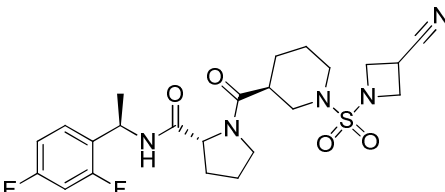
			1 H), 3,88 - 4,04 (m, 1 H), 3,74 - 3,84 (m, 1 H), 2,94 - 3,20 (m, 4 H), 2,48 - 2,66 (m, 1 H), 1,20 - 1,34 (m, 1 H), 0,50 - 0,67 (m, 2 H), 0,33 - 0,49 (m, 2 H)	
321	 N-((1R)-1-(2,4-difluorofenil)etil)-1-(((3S)-1-((3-(metilsulfonil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 563,1 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,22-7,28 (m, 2H), 6,75-6,89 (m, 2H), 5,08-5,23 (m, 1H), 4,56-4,79 (m, 2H), 4,47-4,56 (m, 1H), 4,16-4,28 (m, 4H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,76-3,84 (m,	A

			2H), 3,58- 3,67 (m, 2H), 2,99-3,09 (m, 1H), 2,93- 2,97 (m, 3H), 2,81-2,91 (m, 1H), 2,71- 2,81 (m, 1H), 2,22-2,32 (m, 1H), 2,09- 2,21 (m, 1H), 1,94-2,06 (m, 2H), 1,58- 1,72 (m, 2H), 1,39-1,48 (m, 3H)	
322	 (2R)-N-((R)- ciclopropil(2-fluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-1-(3-(2,2,2- trifluoro-1,1-di- hidroxietil)benzoil)-2- piperidinacarboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 585,2 (M+Na)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,62 - 8,92 (m, 1 H), 7,30 - 8,14 (m, 9 H), 4,36 - 5,27 (m, 2 H), 3,33 - 3,43 (m, 1 H), 1,94 - 2,26 (m, 1 H), 1,07 -	P

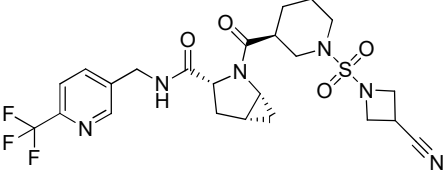
			1,84 (m, 7 H), 0,24 - 0,74 (m, 4 H)	
323	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-metil-5-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 555,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,76 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,95 - 8,03 (m, 1 H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,68 - 7,75 (m, 1 H), 7,55 - 7,65 (m, 2 H), 5,49 (dd, J = 8,1, 9,6 Hz, 1 H), 4,90 (dd, J = 3,7, 11,3 Hz, 1 H), 4,65 (dd, J = 6,3, 7,8	Q

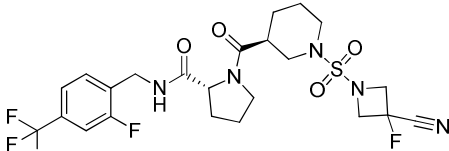
			Hz, 1 H), 4,52 (dd, J = 6,1, 7,9 Hz, 1 H), 4,41 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 4,23 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,41 (q, J = 7,2, 7,7 Hz, 1 H), 3,22 - 3,27 (m, 4 H), 2,57 (dd, J = 6,2, 12,5 Hz, 1 H), 1,61 - 1,78 (m, 3 H), 1,15 (td, J = 2,6, 5,1 Hz, 1 H), 0,76 (dt, J = 5,3, 10,0 Hz, 1 H).	

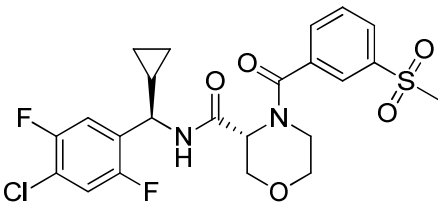
324	 2-(3-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)benzoil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-1-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 583,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,10 (s l, 1 H), 7,98 (d l, J=7,01 Hz, 1 H), 7,90 - 7,95 (m, 1 H), 7,78 - 7,89 (m, 1 H), 7,71 (d l, J=7,79 Hz, 1 H), 7,65 (d l, J=7,79 Hz, 2 H), 7,59 (d l, J=4,80 Hz, 1 H), 7,46 (d l, J=7,27 Hz, 1 H), 7,25 - 7,30 (m, 2 H), 7,10 - 7,25 (m, 2 H), 5,83 (s, 1 H), 4,42 (d l, J=5,32 Hz, 1 H), 3,97 - 4,10 (m, 2 H), 3,77 - 3,94 (m, 2	I

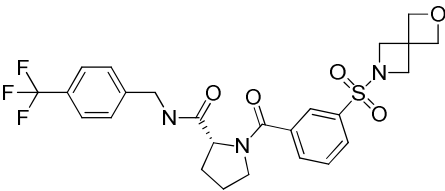
			H), 3,63 - 3,76 (m, 1 H), 3,53 - 3,63 (m, 1 H), 3,08 - 3,23 (m, 2 H), 2,93 - 3,06 (m, 1 H), 2,71 - 2,93 (m, 1 H)	
325	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(2,4-difluorofenil)etil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 510,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,65* (d, J=7,40 Hz, 1 H), 8,30 (d, J=7,53 Hz, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 1 H), 7,14 - 7,21 (m, 1 H), 7,02 - 7,10 (m, 1 H), 5,11* (quin, J=7,04 Hz, 1 H), 5,03 (quin, J=7,20 Hz, 1 H), 4,46*	C

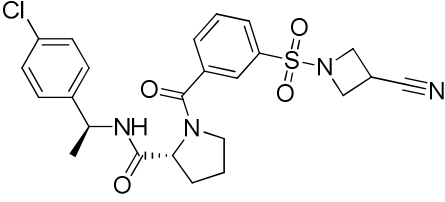
			(dd, J=8,43, 2,72 Hz, 1 H), 4,29 (dd, J=8,56, 4,02 Hz, 1 H), 4,00 - 4,09 (m, 2 H), 3,91 - 3,97 (m, 2 H), 3,79 (dtt, J=9,23, 9,12, 9,12, 6,11, 6,11 Hz, 1 H), 3,28 - 3,61 (m, 4 H), 2,71 - 2,85 (m, 2 H), 2,63 (tt, J=11,13, 3,34 Hz, 1 H), 2,28 - 2,35* (m, 1 H), 2,15 - 2,23* (m, 1 H), 2,02 - 2,10 (m, 1 H), 1,63 - 1,92 (m, 5 H), 1,37 - 1,54	

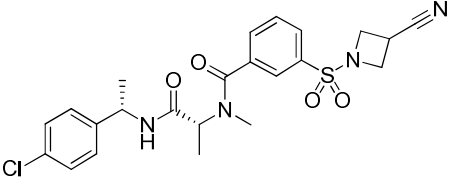
			(m, 2 H), 1,36* (d, J=7,01 Hz, 3 H), 1,32 (d, J=7,01 Hz, 3 H). 0 espectro aparece como mistura 2:1 de rotâmeros, *denota picos de rotâmeros mínimos resolvidos	
326	 (1R,3R,5R)-2-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(6-(trifluorometil)-3-piridinil)metil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 541,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,60 - 8,83 (m, 1 H), 8,54 (t, J=5,97 Hz, 1 H), 7,80 - 7,98 (m, 2 H), 4,27 - 4,83 (m, 4 H), 4,00 - 4,13 (m, 2 H), 3,85 - 4,00 (m, 2 H), 3,72 -	C

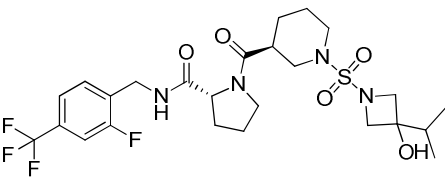
			3,85 (m, 1 H), 3,42 - 3,72 (m, 3 H), 2,57 - 3,03 (m, 3 H), 1,97 - 2,19 (m, 1 H), 1,06 - 1,88 (m, 6 H), 0,55 - 0,83 (m, 1 H)	
327	 1-(((3S)-1-((3-ciano-3-fluoro-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 564,0 (M+H) ⁺	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,36-7,48 (m, 3H), 7,29-7,34 (m, 1H), 4,58-4,62 (m, 1H), 4,42-4,58 (m, 2H), 4,24-4,38 (m, 4H), 3,74-3,84 (m, 2H), 3,52-3,64 (m, 2H), 3,00 (dd, J=10,99, 12,75 Hz, 1H), 2,80	J

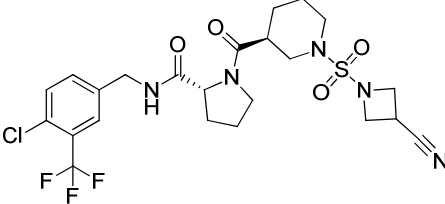
			(dt, J=2,85, 12,41 Hz, 1H), 2,71 (tt, J=3,58, 11,20 Hz, 1H), 2,36- 2,49 (m, 1H), 2,11-2,25 (m, 1H), 1,99- 2,10 (m, 1H), 1,79-1,97 (m, 3H), 1,63- 1,74 (m, 1H), 1,49-1,56 (m, 1H)	
328	 (3R)-N-((R)-(4-cloro- 2,5- difluorofenil)(cicloprop il)metil)-4-(3- (metilsulfonil)benzoil)- 3-morfolinacarboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 513,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,58 - 8,80 (m, 1 H), 8,03 (dd, J=8,82, 1,82 Hz, 1 H), 7,82 - 7,92 (m, 1 H), 7,56 - 7,79 (m, 3 H), 7,43 - 7,55 (m, 1 H), 3,35 - 5,01	C

			(m, 7 H), 3,18 - 3,28 (m, 4 H), 1,09 - 1,29 (m, 1 H), 0,41 - 0,66 (m, 2 H), 0,22 - 0,40 (m, 2 H)	
329	 1-((3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ylsulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 538,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,50 - 8,72 (m, 1 H), 7,60 - 8,03 (m, 6 H), 7,11 - 7,55 (m, 2 H), 4,13 - 4,54 (m, 7 H), 3,81 - 4,02 (m, 4 H), 3,50 - 3,67 (m, 2 H), 2,22 - 2,35 (m, 1 H), 1,74 - 2,01 (m, 3 H)	C

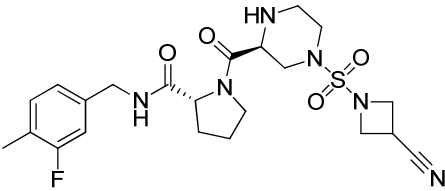
330	 N-((1S)-1-(4-clorofenil)etil)-1-((3-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)fenil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (NEG.) m/z: 499,1 (M-H)	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,09 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,95 – 7,99 (m, 1 H), 7,78 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,37 – 7,46 (m, 2 H), 7,26 – 7,33 (m, 2 H), 5,03 (q, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,60 (dd, J = 6,1, 8,0 Hz, 1 H), 4,09 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 3,92 (dt, J = 6,2, 8,5 Hz, 2 H), 3,64 (dt, J = 6,9, 10,3 Hz, 1 H), 3,46 – 3,59 (m, 2 H), 2,31 – 2,42 (m, 1	A

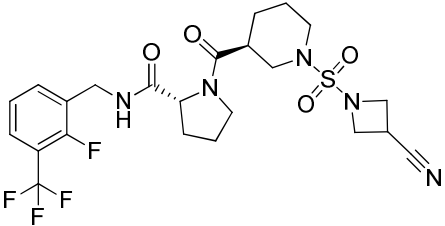
			H), 1,96 - 2,07 (m, 2 H), 1,83 - 1,94 (m, 1 H), 1,47 (d, J = 7,0 Hz, 3 H).	
331	 N-((1R)-2-(((1S)-1-(4-clorofenil)etil)amino)-1-metil-2-oxoetil)-3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-N-metilbenzamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 511,2 (M+Na)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,88 - 8,01 (m, 2 H), 7,63 - 7,85 (m, 2 H), 7,26 - 7,39 (m, 4 H), 6,70 - 6,91 (m, 1 H), 5,11 - 5,21 (m, 1 H), 5,03 - 5,11 (m, 1 H), 4,14 - 4,23 (m, 1 H), 4,11 - 4,29 (m, 1 H), 3,96 - 4,08 (m, 2	C

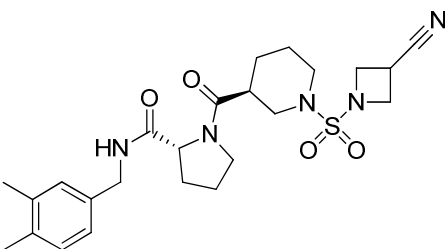
			H), 3,33 - 3,46 (m, 1 H), 2,89 - 3,13 (m, 3 H), 1,41 - 1,53 (m, 6 H)	
332	 N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-1-(((3S)-1-((3-hidróxi-3-(2-propanil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 579,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,44 (t, J=7,62 Hz, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,31 (d, J=9,85 Hz, 1H), 4,59 (dd, J=2,13, 8,03 Hz, 1H), 4,43-4,56 (m, 2H), 3,72-3,88 (m, 6H), 3,55-3,63 (m, 2H), 2,92-3,15 (m, 1H), 2,68-2,84 (m, 2H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,09-2,24 (m,	J

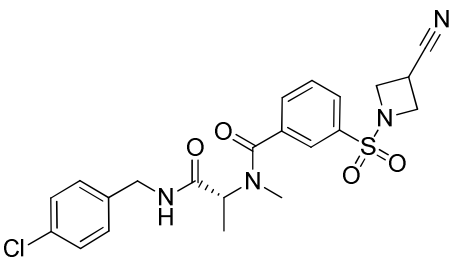
			2H), 1,62-2,06 (m, 7H), 0,96 (d, J=6,84 Hz, 6H)	
333	 N-(4-cloro-3-(trifluorometil)benzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 562,0 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,53 - 7,56 (m, 1 H), 7,50 (t, J=5,44 Hz, 1 H), 7,44 - 7,48 (m, 1 H), 7,35 - 7,40 (m, 1 H), 4,60 (dd, J=7,98, 2,07 Hz, 1 H), 4,54 (dd, J=15,50, 6,79 Hz, 1 H), 4,32 (dd, J=15,50, 5,44 Hz, 1 H), 4,07 - 4,16 (m, 4 H),	A

			3,73 - 3,80 (m, 2 H), 3,54 - 3,63 (m, 2 H), 3,43 (tt, J=8,68, 6,56 Hz, 1 H), 2,90 - 3,03 (m, 1 H), 2,65 - 2,81 (m, 2 H), 2,42 - 2,51 (m, 1 H), 2,12 - 2,26 (m, 1 H), 2,01 - 2,11 (m, 1 H), 1,85 - 1,96 (m, 2 H), 1,77 - 1,85 (m, 1 H), 1,61 - 1,73 (m, 1 H), 1,42 - 1,55 (m, 1 H)	

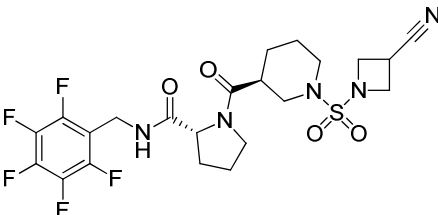
334	 1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-2-piperazinil)carbonil)-N-(3-fluoro-4-metilbenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 493,2 (M+Na)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,10 - 7,23 (m, 2 H), 6,89 - 6,97 (m, 2 H), 4,58 (dd, J=8,09, 1,87 Hz, 1 H), 4,30 - 4,49 (m, 2 H), 4,10 - 4,18 (m, 4 H), 3,77 - 3,96 (m, 1 H), 3,65 - 3,71 (m, 2 H), 3,41 - 3,63 (m, 3 H), 3,13 (d l, J=13,48 Hz, 1 H), 2,73 - 2,95 (m, 3 H), 2,39 - 2,49 (m, 1 H), 2,12 - 2,28 (m, 3 H), 2,01 -	M

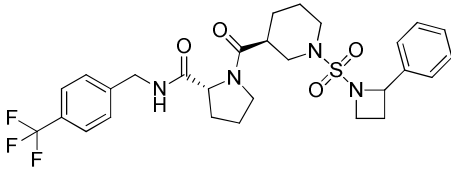
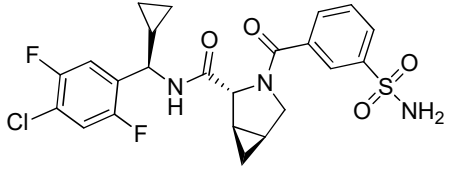
			2,09 (m, 2 H), 1,80 - 1,97 (m, 2 H)	
335	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 546,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,38 (s l, 1 H), 7,31 - 7,75 (m, 3 H), 4,25 - 4,44 (m, 3 H), 3,89 - 4,12 (m, 4 H), 3,74 - 3,84 (m, 1 H), 3,50 - 3,70 (m, 1 H), 3,26 - 3,48 (m, 3 H), 2,62 - 2,89 (m, 3 H), 2,17 - 2,32 (m, 1 H), 1,67 - 1,97 (m, 5	A

			H), 1,35 - 1,57 (m, 2 H)	
336	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3,4-dimetilbenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 488,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,11 - 8,56 (m, 1 H), 7,02 - 7,10 (m, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,89 - 6,97 (m, 1 H), 4,11 - 4,47 (m, 3 H), 3,99 - 4,10 (m, 2 H), 3,86 - 3,97 (m, 2 H), 3,74 - 3,82 (m, 1 H), 3,34 - 3,68 (m, 4 H), 2,66 - 2,85 (m, 2 H), 1,71 -	A

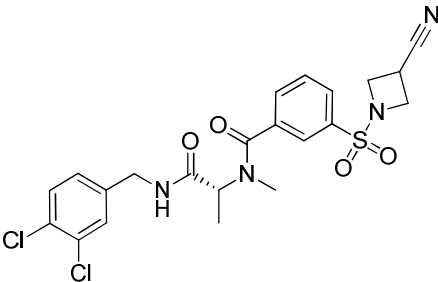
			2,32 (m, 13 H), 1,36 - 1,55 (m, 2 H)	
337	 N-((1R)-2-((4-clorobenzil)amino)-1-metil-2-oxoetil)-3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-N-metilbenzamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 475,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,06 (d 1, J=12,33 Hz, 1 H), 7,86 - 7,96 (m, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 2 H), 7,32 (d, J=8,30 Hz, 2 H), 7,22 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 6,90 (s 1, 1 H), 5,31 (s, 1 H), 5,20 (d 1, J=6,23 Hz, 1 H), 4,49 (d 1d, J=14,69, 5,81 Hz, 1	C

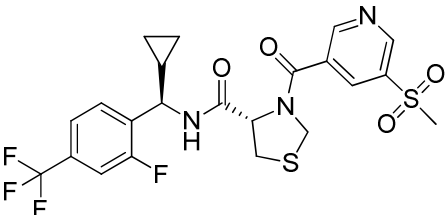
			H), 4,39 (dd, J=14,86, 5,64 Hz, 1 H), 4,05 - 4,23 (m, 3 H), 3,97 - 4,05 (m, 2 H), 3,29 - 3,42 (m, 1 H), 3,06 (s l, 1 H), 2,92 (s l, 1 H), 2,83 - 3,10 (m, 1 H), 2,01 (s, 1 H), 1,60 (s, 2 H), 1,51 (d l, J=6,94 Hz, 3 H), 1,32 (d ld, J=14,69, 6,58 Hz, 1 H), 0,96 - 0,96 (m, 1 H)	

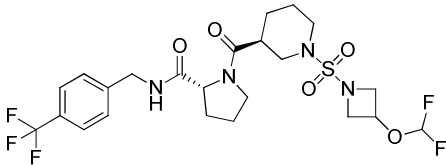
338	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(pentafluorobenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 550,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,29 - 8,80 (m, 1 H), 4,16 - 4,47 (m, 3 H), 3,98 - 4,10 (m, 2 H), 3,86 - 3,96 (m, 2 H), 3,78 (tq, J=8,80, 5,90 Hz, 1 H), 3,45 - 3,64 (m, 3 H), 3,36 - 3,44 (m, 1 H), 2,58 - 2,83 (m, 3 H), 1,63 - 2,18 (m, 6 H), 1,29 - 1,56 (m, 2 H)	A

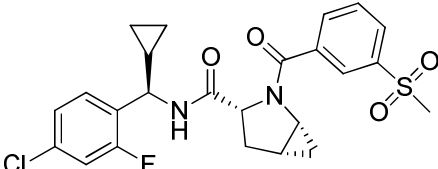
339	 1-(((3S)-1-(((2R)-2-phenil-1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida, 1-(((3S)-1-(((2S)-2-fenil-1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 579,2 (M+Na)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,25 - 8,77 (m, 1 H), 7,58 - 7,87 (m, 2 H), 7,06 - 7,55 (m, 7 H), 4,93 - 5,29 (m, 1 H), 4,19 - 4,53 (m, 3 H), 3,89 (q, J=8,56 Hz, 1 H), 3,37 - 3,79 (m, 4 H), 2,52 - 2,82 (m, 2 H), 0,91 - 2,45 (m, 11 H)	M
340	 (1R,2R,5S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-3-(3-sulfamoilbenzoil)-3-	LCMS-ESI (POS.) m/z: 510,0 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,09 (t, J=1,45 Hz, 1 H), 8,02 (dt, J=7,77, 1,50	C

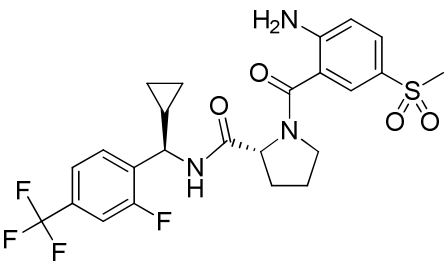
	azabicyclo[3.1.0]hexano- 2-carboxamida	Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,55 - 7,62 (m, 1 H), 7,40 - 7,48 (m, 1 H), 7,08 - 7,22 (m, 2 H), 5,41 - 5,69 (m, 2 H), 4,29 - 4,55 (m, 1 H), 3,89 - 4,27 (m, 1 H), 3,46 - 3,82 (m, 2 H), 1,70 - 1,79 (m, 1 H), 1,66 (dquin, J=7,28, 3,86, 3,86, 3,86, 3,86 Hz, 1 H), 1,21 - 1,33 (m, 1 H), 0,78 - 0,87 (m, 1 H), 0,52 - 0,72 (m, 2	

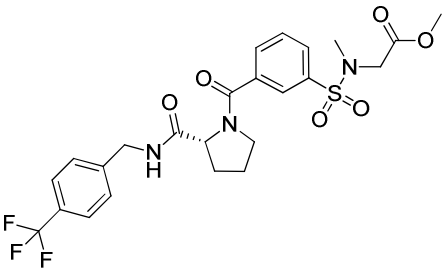
			H), 0,29 - 0,49 (m, 2 H), 0,11 - 0,29 (m, 1 H)	
341	 3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-N-((1R)-2-((3,4-diclorobenzil)amino)-1-metil-2-oxoetil)-N-metilbenzamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 509,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 7,89 - 7,97 (m, 2 H), 7,70 (s l, 2 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,42 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 7,28 - 7,36 (m, 1 H), 7,09 - 7,26 (m, 1 H), 7,03 (s l, 1 H), 5,31 (s, 1 H), 5,19 (d l, J=6,49 Hz, 1 H), 4,48 (d ld, J=15,02, 6,00 Hz, 1	C

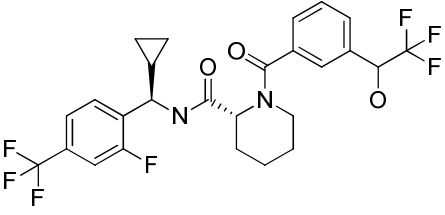
			H), 4,36 (dd, J=15,18, 5,71 Hz, 1 H), 4,15 (t, J=8,43 Hz, 2 H), 4,02 (s l, 2 H), 3,31 - 3,43 (m, 1 H), 3,08 (s l, 1 H), 2,94 (s l, 3 H), 2,01 (s, 1 H), 1,62 (s l, 1 H), 1,52 (d l, J=6,88 Hz, 4 H)	
342	 (4S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-3-(5-(metilsulfonil)-3-piridil)carbonil)-1,3-tiazolidina-4-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 532,0 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 9,19 - 9,36 (m, 1 H), 8,97 - 9,14 (m, 1 H), 8,34 - 8,48 (m, 1 H), 7,40 - 7,50 (m, 2 H), 7,33 - 7,40 (m, 1	C

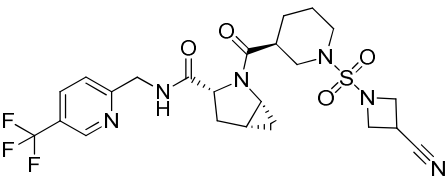
			H), 7,08 - 7,18 (m, 1 H), 4,97 - 5,23 (m, 1 H), 4,62 - 4,73 (m, 1 H), 4,41 - 4,60 (m, 2 H), 3,48 - 3,74 (m, 1 H), 3,27 - 3,38 (m, 1 H), 3,06 - 3,25 (m, 3 H), 1,27 - 1,37 (m, 1 H), 0,53 - 0,77 (m, 2 H), 0,33 - 0,51 (m, 2 H)	
343	 1-(((3S)-1-((3-(difluorometóxi)-1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-	LCMS- ESI (POS.) m/z: 569,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,28-8,77 (m, 1H), 7,39-7,79 (m, 4H), 6,49- 6,95 (m, 1H), 4,86-5,02 (m, 1H), 4,26-	J

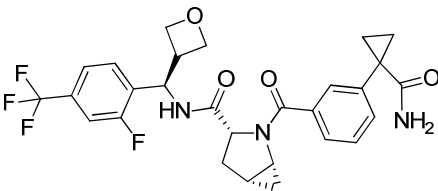
	(trifluorometil)benzil)- D-prolinamida		4,52 (m, 3H), 4,01-4,17 (m, 2H), 3,75- 3,85 (m, 2H), 3,51-3,70 (m, 4H), 2,69- 2,90 (m, 2H), 2,60-2,69 (m, 1H), 2,03- 2,38 (m, 1H), 1,65-2,03 (m, 5H), 1,34- 1,57 (m, 2H)	
344	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 491,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,29 - 8,68 (m, 1 H) 7,87 - 8,20 (m, 3 H) 7,23 - 7,81 (m, 4 H) 4,59 - 4,99 (m, 1 H) 4,06 - 4,58 (m, 1 H) 3,20 - 3,27 (m, 4 H) 2,51 - 2,59 (m, 1 H) 1,51 - 1,74 (m, 2 H) 0,77	A

			- 1,19 (m, 2 H) 0,67 - 0,76 (m, 1 H) 0,48 - 0,56 (m, 1 H) 0,38 - 0,46 (m, 1 H) 0,19 - 0,37 (m, 2 H)	
345	 1-(2-amino-5-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 528,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,90 (s, 1 H), 7,41 - 7,78 (m, 5 H), 6,79 (d, J=8,69 Hz, 1 H), 6,04 - 6,66 (m, 2 H), 4,18 - 4,67 (m, 2 H), 3,53 - 3,60 (m, 1 H), 3,23 - 3,30 (m, 1 H), 2,97 - 3,15 (m, 3 H), 2,17 - 2,30 (m, 1 H), 1,60 -	C

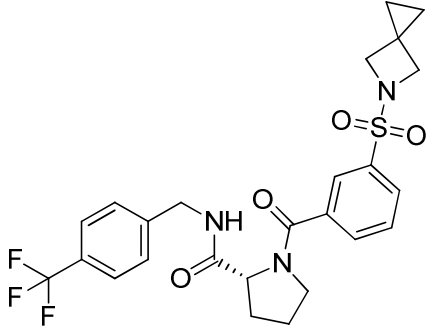
			1,90 (m, 3 H), 0,86 - 1,29 (m, 1 H), 0,00 - 0,69 (m, 4 H)	
346	 N-metil-N-((3-(((2R)-2-((4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)-1-pirrolidinil)carbonil)fenil)sulfonil)glicinato de metila	LCMS-ESI (POS.) m/z: 542,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,27 - 7,92 (m, 9 H), 7,24 - 7,25 (m, 1 H), 4,62 - 4,76 (m, 1 H), 4,38 - 4,54 (m, 2 H), 3,92 - 4,01 (m, 2 H), 3,45 - 3,59 (m, 4 H), 3,30 - 3,43 (m, 1 H), 2,74 - 2,90 (m, 3 H), 2,35 - 2,47 (m, 1 H), 1,98 -	B

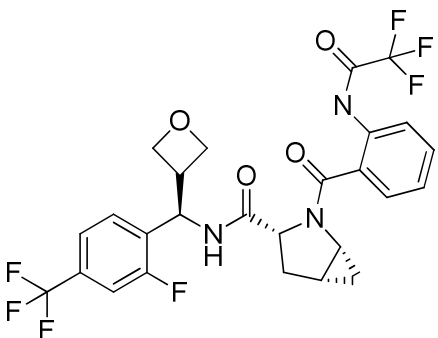
			2,12 (m, 2 H), 1,96 - 2,13 (m, 2 H), 1,73 - 1,89 (m, 1 H)	
347	 (2R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietyl)benzoil)piridina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 569,2 (M+Na)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,32 - 7,67 (m, 9 H), 7,24 (s l, 1 H), 4,20 - 5,36 (m, 3 H), 3,69 (d l, J=13,23 Hz, 1 H), 3,13 (t l, J=12,85 Hz, 1 H), 2,35 - 2,77 (m, 6 H), 2,25 (d l, J=13,49 Hz, 1 H), 1,10 - 1,97 (m, 8 H), 0,32 - 0,75 (m, 5 H)	C

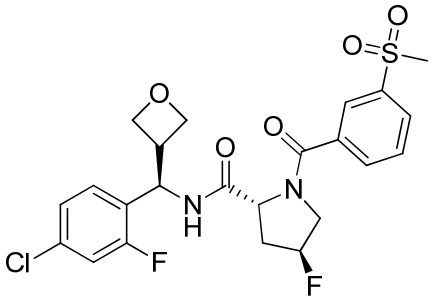
348	 (1R,3R,5R)-2-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(5-(trifluorometil)-2-piridínil)metil)-2-azabícclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 541,3 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,88 (s, 1 H), 8,51 - 8,81 (m, 1 H), 8,11 - 8,21 (m, 1 H), 7,42 - 7,58 (m, 1 H), 4,62 - 4,90 (m, 2 H), 4,36 - 4,52 (m, 3 H), 4,00 - 4,14 (m, 2 H), 3,86 - 4,00 (m, 2 H), 3,79 (tt, J=8,89, 6,03 Hz, 1 H), 3,46 - 3,72 (m, 3 H), 2,64 - 2,98 (m, 3 H), 2,02 - 2,18 (m, 1 H), 1,86 (dd, J=13,49, 3,37	C

			Hz, 1 H), 1,60 - 1,82 (m, 2 H), 1,26 - 1,60 (m, 2 H), 0,98 - 1,17 (m, 1 H), 0,57 - 0,85 (m, 1 H)	
349	 (1R,3R,5R)-2-(3-(1-carbamoylcyclopropyl)benzoyl)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 546,2 (M+H) ⁺	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 7,85 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,72 (dt, J = 1,5, 7,6 Hz, 1 H), 7,59 (dt, J = 1,4, 7,8 Hz, 1 H), 7,54 - 7,57 (m, 2 H), 7,48 - 7,53 (m, 2 H), 5,65 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 5,00 (dd, J = 4,1, 11,4 Hz, 1 H), 4,83 - 4,86	V

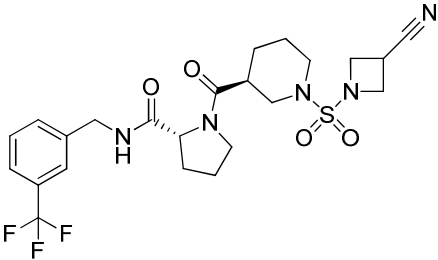
			(m, 1 H), 4,61 – 4,70 (m, 2 H), 4,40 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,52 – 3,61 (m, 1 H), 3,35 – 3,40 (m, 2 H), 2,59 – 2,69 (m, 1 H), 1,92 (dd, J = 4,2, 13,5 Hz, 1 H), 1,73 – 1,80 (m, 1 H), 1,56 (td, J = 2,0, 3,0, 3,5 Hz, 2 H), 1,22 (td, J = 2,6, 5,3 Hz, 1 H), 1,10 – 1,20 (m, 2 H), 0,85 (dt, J = 5,9, 9,1 Hz, 1 H).	

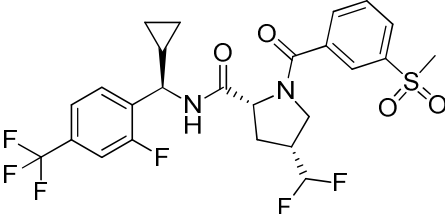
350	 1-((3-(5-azaspiro[2.3]hex-5-ylsulfonyl)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 522,2 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,15 (q, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,92 – 8,06 (m, 2 H), 7,71 – 7,83 (m, 1 H), 7,58 – 7,66 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 4,55 – 4,67 (m, 2 H), 4,47 (dd, J = 5,1, 15,9 Hz, 1 H), 3,88 (s, 4 H), 3,69 (dt, J = 6,9, 10,3 Hz, 1 H), 3,55 (ddd, J = 4,4, 6,8, 10,4 Hz, 1 H), 2,38 (ddd, J = 5,5, 8,2, 11,9 Hz, 1	Q

			H), 2,04 (ddq, J = 5,9, 6,4, 12,5, 18,8 Hz, 2 H), 1,93 (ddt, J = 5,6, 7,6, 10,8 Hz, 1 H), 0,47 (d, J = 1,1 Hz, 4 H).	
351	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 574,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,18 (s, 1 H), 8,76 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,64 – 7,75 (m, 2 H), 7,49 – 7,64 (m, 2 H), 7,35 – 7,49 (m, 1 H), 5,49 (t, J = 8,9 Hz, 1 H), 4,87 (dd, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,64 (t, 1 H), 4,51 (t,	Q

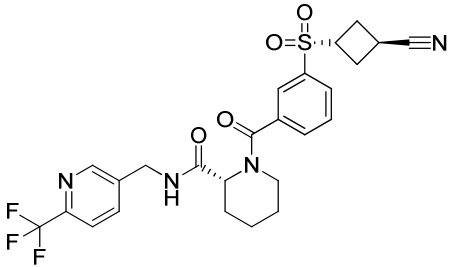
			1 H), 4,40 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,22 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,15 – 3,23 (m, 1 H), 1,73 (dd, J = 14,4 Hz, 1 H), 1,59 – 1,70 (m, 1 H), 0,62 – 0,74 (m, 1 H).	
352	 (4S)-N-((R)-(4-cloro-2-fluorofenil)(3-oxetanil)metil)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 513,1 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,25 (t, 1 H), 8,13 (ddd, J = 1,1, 1,9, 7,9 Hz, 1 H), 7,95 – 7,99 (m, 1 H), 7,79 (td, J = 0,5, 7,8 Hz, 1 H), 7,37 (t, J = 8,2 Hz, 1 H),	A

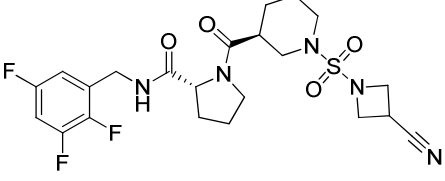
			7,22 – 7,27 (m, 2 H), 5,67 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 5,27 (d, J = 52,0 Hz, 1 H), 4,72 – 4,78 (m, 1 H), 4,68 (td, J = 0,9, 6,7 Hz, 2 H), 4,39 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,98 (ddd, J = 2,8, 12,6, 37,4 Hz, 1 H), 3,52 – 3,75 (m, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 3,20 (d, J = 4,1 Hz, 4 H), 2,57 (td, J = 7,6, 15,9, 16,4 Hz, 1 H), 2,01 – 2,20 (m, 1 H).	

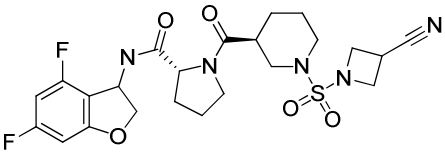
353	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 528,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,41 - 7,53 (m, 4 H), 4,53 - 4,63 (m, 2 H), 4,37 (dd, J=15,44, 5,45 Hz, 1 H), 4,05 - 4,14 (m, 4 H), 3,69 - 3,79 (m, 2 H), 3,51 - 3,64 (m, 2 H), 3,42 (tt, J=8,68, 6,57 Hz, 1 H), 2,95 (dd, J=12,59, 11,16 Hz, 1 H), 2,65 - 2,79 (m, 2 H), 2,44 - 2,44 (m, 1 H), 2,39 - 2,49 (m, 1 H), 2,12 -	A

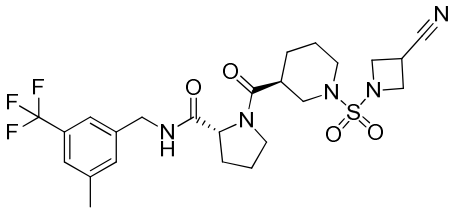
			2,30 (m, 1 H), 2,00 - 2,08 (m, 1 H), 1,83 - 1,94 (m, 2 H), 1,74 - 1,82 (m, 1 H), 1,58 - 1,74 (m, 1 H), 1,42 - 1,55 (m, 1 H), 1,36 - 1,97 (m, 1 H)	
354	 (4R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-(difluorometil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 563,0 (M+H)+	Nota: metina de ciclopropila obscurecida por gordura não específica ¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,12 - 8,19 (m, 1 H), 8,10 (d l, J=7,79 Hz, 1 H), 7,82 (d l, J=7,66 Hz,	C

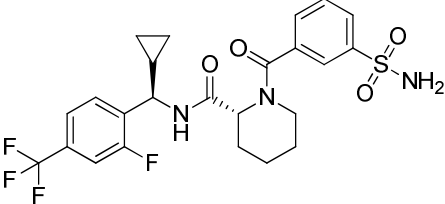
			1 H), 7,65 - 7,75 (m, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 1 H), 7,42 (d l, J=7,79 Hz, 2 H), 7,35 (d l, J=10,25 Hz, 1 H), 5,66 - 5,98 (m, 1 H), 4,85 (t, J=7,59 Hz, 1 H), 4,57 (t l, J=7,98 Hz, 1 H), 3,53 - 3,70 (m, 2 H), 3,12 (s, 3 H), 2,63 - 2,78 (m, 1 H), 2,43 - 2,54 (m, 1 H), 2,31 (dt, J=13,56, 8,34 Hz, 1 H), 1,02 - 1,17 (m, 1 H), 0,59 - 0,66 (m, 1 H),	

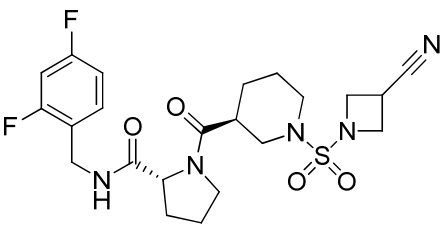
			0,51 - 0,58 (m, 1 H), 0,34 - 0,48 (m, 2 H)	
355	 (2R)-1-((3-((<i>trans</i>-3-cianociclobutil)sulfonyl)fenil)carbonil)-N-((6-(trifluorometil)-3-piridinil)metil)-2-piperidinacarboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 535,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,51-8,93 (m, 2H), 7,56-8,08 (m, 6H), 3,88-5,31 (m, 5H), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,17-3,29 (m, 1H), 2,56-2,65 (m, 4H), 2,06-2,28 (m, 1H), 1,26-1,78 (m, 5H)	L

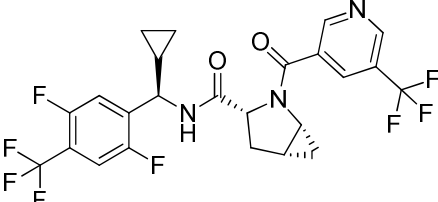
356	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2,3,5-trifluorobenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 514,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,34 - 8,74 (m, 1 H), 7,34 - 7,47 (m, 1 H), 6,91 - 7,04 (m, 1 H), 4,25 - 4,55 (m, 3 H), 3,99 - 4,11 (m, 2 H), 3,86 - 3,98 (m, 2 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 3,40 - 3,72 (m, 4 H), 2,75 - 2,87 (m, 2 H), 2,61 - 2,71 (m, 1 H), 2,11 (dq, J=12,25, 8,11 Hz, 1 H), 1,87 - 2,33 (m, 3 H), 1,69 - 1,85 (m, 2 H),	A

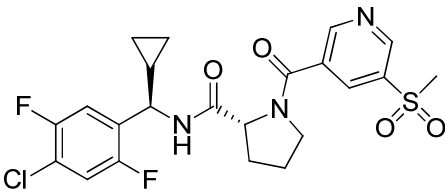
			1,35 - 1,57 (m, 2 H)	
357	 (2R)-1-((S)-1-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)-N-(4,6-difluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 524,2 (M+H) ⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,38 - 8,97 (m, 1 H), 6,61 - 6,82 (m, 2 H), 5,51 - 5,70 (m, 1 H), 4,69 - 4,86 (m, 1 H), 4,16 - 4,45 (m, 2 H), 4,00 - 4,12 (m, 2 H), 3,87 - 3,99 (m, 2 H), 3,73 - 3,84 (m, 1 H), 3,41 - 3,66 (m, 4 H), 2,59 - 2,89 (m, 3	A

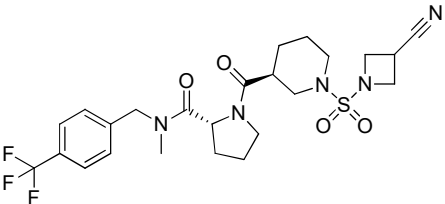
			H), 2,01 - 2,30 (m, 1 H), 1,64 - 1,99 (m, 5 H), 1,30 - 1,58 (m, 2 H)	
358	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3-metil-5-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 542,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,28 - 8,75 (m, 1 H), 7,30 - 7,51 (m, 3 H), 4,27 - 4,52 (m, 3 H), 4,08 (d l, J=2,08 Hz, 2 H), 3,91 - 3,96 (m, 2 H), 3,73 - 3,81 (m, 1 H), 3,29 - 3,68 (m, 4 H), 2,73 - 2,89 (m, 2 H), 2,61 - 2,73 (m, 1 H), 2,31 - 2,42 (m, 3	A

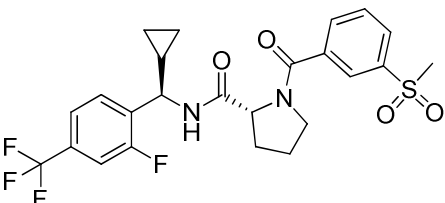
			H), 1,64 - 2,17 (m, 6 H), 1,31 - 1,57 (m, 2 H)	
359	 (2R)-N-((R)- ciclopropil(2-fluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-1-(3- sulfamoylbenzoil)-2- piperidinacarboxamida	LCMS- ESI (NEG.) m/z: 526,2 (M-H)-	¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO- d) δ ppm 7,91 - 8,08 (m, 2 H), 7,55 - 7,68 (m, 2 H), 7,45 - 7,53 (m, 1 H), 7,39 - 7,45 (m, 1 H), 7,35 (d, J=10,47 Hz, 1 H), 7,01 - 7,17 (m, 1 H), 4,63 - 5,30 (m, 3 H), 4,35 - 4,62 (m, 1 H), 3,53 - 3,68 (m, 1 H), 3,13 -	C

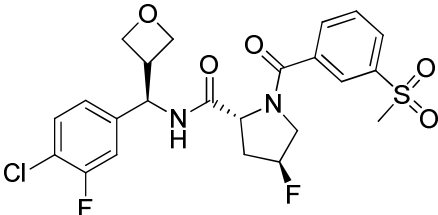
			3,31 (m, 1 H), 2,17 - 2,33 (m, 1 H), 1,64 - 1,91 (m, 4 H), 1,42 - 1,59 (m, 1 H), 1,19 - 1,37 (m, 1 H), 0,52 - 0,76 (m, 2 H), 0,34 - 0,49 (m, 2 H)	
360	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-N-(2,4-difluorobenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 496,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,25 - 8,66 (m, 1 H), 7,26 - 7,37 (m, 1 H), 7,14 - 7,24 (m, 1 H), 7,04 (td, J=8,30, 2,98 Hz, 1 H), 4,17 - 4,54 (m, 3 H), 4,00 - 4,11 (m, 2 H), 3,88 - 3,97	A

			(m, 2 H), 3,79 (tq, J=8,81, 5,94 Hz, 1 H), 3,34 - 3,68 (m, 4 H), 2,71 - 2,87 (m, 2 H), 1,85 - 2,32 (m, 4 H), 1,31 - 1,84 (m, 5 H)	
361	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-(trifluorometil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 534,1 (M+H)+	1H RMN (DMSO-d6) δ : 9,20 - 9,14 (m, 2H), 8,78 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,42 - 8,35 (m, 1H), 7,81 (dd, J = 9,5, 5,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 11,0, 5,6 Hz, 1H), 4,99 (dd, J = 11,4, 3,6 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 1,88 -	Q

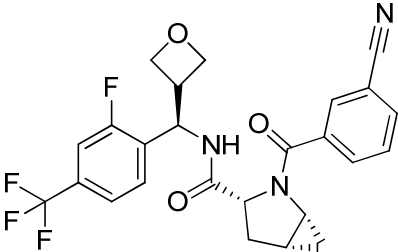
			1,69 (m, 3H), 1,33 - 1,18 (m, 2H), 1,18 - 1,10 (m, 1H), 0,88 - 0,74 (m, 2H), 0,68 - 0,58 (m, 1H), 0,58 - 0,48 (m, 1H), 0,41 (s, 1H)	
362	 N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 498,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,11 - 9,22 (m, 1 H), 8,79 - 9,09 (m, 1 H), 8,46 - 8,65 (m, 1 H), 8,26 - 8,46 (m, 1 H), 7,31 - 7,63 (m, 2 H), 4,29 (s, 2 H), 3,51 - 3,61 (m, 2 H), 3,33 - 3,36 (m, 3 H), 2,14 -	C

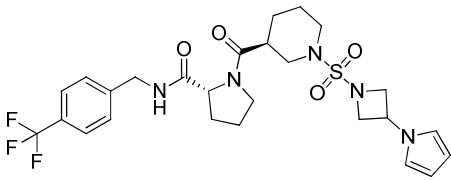
			2,31 (m, 1 H), 1,65 - 1,90 (m, 3 H), 0,84 - 1,24 (m, 1 H), -0,18 - 0,62 (m, 4 H)	
363	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-metil-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 542,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,58 - 7,69 (m, 3 H), 7,46 (d, J=7,88 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=7,78 Hz, 2 H), 4,87 (dd, J=7,88, 4,56 Hz, 1 H), 4,68 - 4,78 (m, 2 H), 4,53 - 4,66 (m, 1 H), 4,05 - 4,15 (m, 6 H), 3,63 - 3,86 (m, 6 H), 3,38 - 3,49 (m, 1 H),	M

			2,88 - 3,13 (m, 6 H), 2,69 - 2,83 (m, 3 H), 2,18 - 2,30 (m, 2 H), 1,91 - 2,16 (m, 5 H), 1,77 - 1,88 (m, 2 H), 1,55 - 1,74 (m, 3 H)	
364	 (R)-N-((R)- ciclopropil(2-fluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-1-(3- (metilsulfonil)benzoil)p irrolidina-2-carboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 513,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,49 - 8,76 (m, 1 H), 7,51 - 8,10 (m, 7 H), 4,17 - 4,67 (m, 2 H), 3,35 - 3,64 (m, 3 H), 3,24 - 3,30 (m, 3 H), 2,13 - 2,31 (m, 1 H), 1,62 - 1,94 (m, 3 H), 0,86 -	C

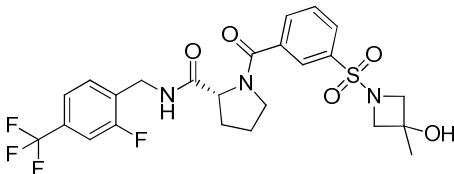
			1,31 (m, 1 H), -0,06 - 0,65 (m, 4 H)	
365	 (4S)-N-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(3-oxetanil)metil)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 513,1 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,13 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,01 (ddd, J = 1,1, 1,9, 7,9 Hz, 1 H), 7,86 (dt, J = 1,4, 7,7 Hz, 1 H), 7,67 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,36 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J = 2,0, 10,1 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J = 2,0, 8,2 Hz, 1 H), 5,30 (d, J = 10,4 Hz, 1	A

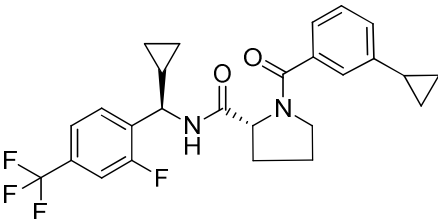
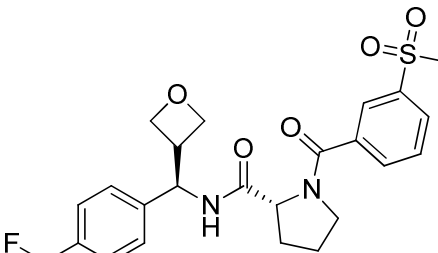
			H), 5,07 - 5,24 (m, 1 H), 4,62 (dt, J = 6,7, 8,7 Hz, 1 H), 4,51 - 4,58 (m, 2 H), 4,33 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,93 (dt, J = 2,9, 12,5 Hz, 1 H), 3,59 (ddd, J = 2,3, 12,7, 19,9 Hz, 1 H), 3,34 - 3,43 (m, 1 H), 3,25 (s, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 2,42 - 2,53 (m, 1 H), 1,93 - 2,11 (m, 1 H).	

366	 (1R,3R,5R)-2-(3-cianobenzoyl)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 488,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm 8,06 – 8,12 (m, 2 H), 7,89 (dt, 1 H), 7,70 (td, J = 0,7, 7,8 Hz, 1 H), 7,48 – 7,58 (m, 3 H), 5,65 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,99 (dd, J = 4,1, 11,4 Hz, 1 H), 4,83 – 4,87 (m, 1 H), 4,60 – 4,70 (m, 2 H), 4,40 (t, 1 H), 3,51 – 3,61 (m, 1 H), 3,37 (s, 2 H), 3,30 (td, J = 3,1, 6,2 Hz, 1 H), 2,60 – 2,71 (m, 1 H),	Q

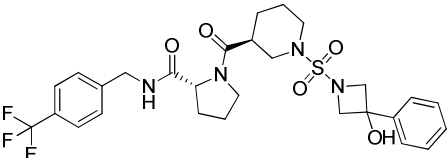
			1,90 (dd, J = 4,1, 13,5 Hz, 1 H), 1,74 - 1,83 (m, 1 H), 1,23 (td, J = 2,6, 5,3 Hz, 1 H), 0,88 (ddd, J = 5,4, 7,3, 8,8 Hz, 1 H).	
367	 1-(((3S)-1-((3-1H-pirrol-1-il)-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 568,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,57 (d, J=8,04 Hz, 2 H), 7,34 - 7,49 (m, 3 H), 6,87 (t, J=1,95 Hz, 2 H), 6,22 (t, J=1,95 Hz, 2 H), 4,82 (quin, J=7,07 Hz, 1 H), 4,60 (dd, J=8,04, 1,56 Hz, 1 H), 4,39 - 4,54	M

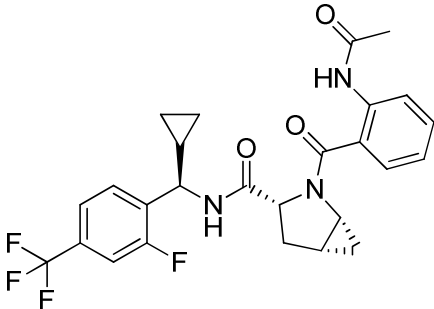
			(m, 2 H), 4,21 - 4,28 (m, 2 H), 4,10 - 4,19 (m, 2 H), 3,83 (d l, J=12,46 Hz, 2 H), 3,55 - 3,63 (m, 2 H), 2,92 - 2,99 (m, 1 H), 2,69 - 2,82 (m, 2 H), 2,44 (ddd, J=9,28, 6,42, 3,50 Hz, 1 H), 2,13 - 2,31 (m, 1 H), 2,01 - 2,08 (m, 1 H), 1,76 - 1,95 (m, 3 H), 1,43 - 1,72 (m, 2 H), 1,19 - 1,34 (m, 2 H)	

368	 N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-1-(3-((3-hidróxi-3-metil-1-azetidín)il)sulfonil)benz oil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 544,2 (M+H)⁺	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, J=7,88 Hz, 1H), 7,79 (d l, J=7,77 Hz, 1H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,49-7,56 (m, 1H), 7,40 (d l, J=8,09 Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H), 4,75 (dd, J=5,18, 7,05 Hz, 1H), 4,58 (d l, J=5,91 Hz, 2H), 3,57-3,76 (m, 5H), 3,40-3,51 (m, 1H), 2,37-2,49 (m, 1H), 2,02-2,19 (m, 3H), 1,86-1,97 (m, 1H), 1,42-1,48 (m, 3H)	C

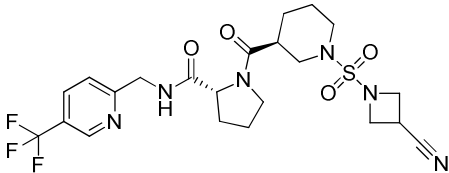
369	 1-(3-ciclopropilbenzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 475,2 (M+H)+	¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,46 - 8,80 (m, 1 H), 7,53 - 7,74 (m, 3 H), 6,96 - 7,40 (m, 4 H), 4,23 - 4,66 (m, 2 H), 3,42 - 3,65 (m, 2 H), 2,08 - 2,23 (m, 1 H), 1,15 - 2,05 (m, 5 H), 0,06 - 1,09 (m, 9 H)	C
370	 1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-3-oxetanil(4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 511,1 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,20 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,94 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,75 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,67 (d,	A

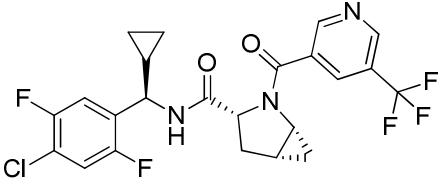
			$J = 8,1 \text{ Hz}, 2$ $\text{H}), 7,53 (\text{d},$ $J = 8,1 \text{ Hz}, 2$ $\text{H}), 7,39 (\text{d},$ $1 \text{ H}), 5,48$ $(\text{d}, J = 10,2$ $\text{Hz}, 1 \text{ H}),$ $4,88 (\text{t}, J =$ $7,1 \text{ Hz}, 1 \text{ H}),$ $4,47 (\text{t}, J =$ $6,2 \text{ Hz}, 1 \text{ H}),$ $3,97 - 4,17$ $(\text{m}, 1 \text{ H}),$ $3,76 (\text{s}, 1$ $\text{H}), 3,60 -$ $3,69 (\text{m}, 1$ $\text{H}), 3,49 -$ $3,60 (\text{m}, 2$ $\text{H}), 2,25 -$ $2,39 (\text{m}, 2$ $\text{H}), 1,78 -$ $2,07 (\text{m}, 5$ $\text{H}).$	

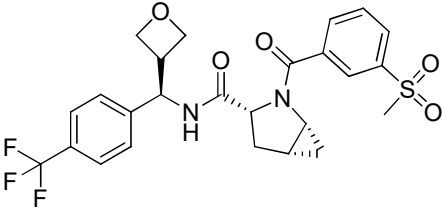
371	 1-(((3S)-1-((3-hidróxi-3-fenil-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 595,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,52 - 7,66 (m, 4 H), 7,34 - 7,45 (m, 5 H), 4,47 - 4,64 (m, 2 H), 4,36 - 4,47 (m, 1 H), 4,10 - 4,30 (m, 4 H), 3,81 (t l, J=14,92 Hz, 2 H), 3,55 - 3,68 (m, 2 H), 2,94 - 3,14 (m, 2 H), 2,80 - 2,92 (m, 1 H), 2,74 (t l, J=10,90 Hz, 1 H), 2,31 - 2,45 (m, 1 H), 2,12 - 2,31 (m, 1 H), 2,00 -	M

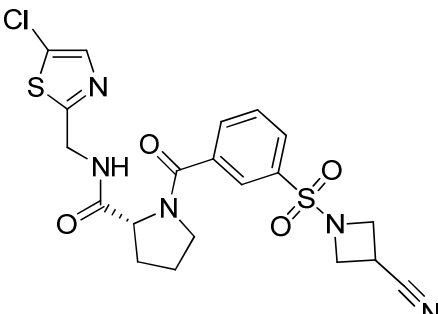
			2,09 (m, 1 H), 1,86 - 1,98 (m, 2 H), 1,82 (d l, J=13,49 Hz, 1 H), 1,67 (q, J=12,46 Hz, 1 H), 1,42 - 1,61 (m, 1 H)	
372	 (1R,3R,5R)-2-(2-acetamidobenzoyl)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)methyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 504,1 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,58 (s, 1 H), 9,02 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 8,18 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,60 - 7,72 (m, 2 H), 7,32 - 7,42 (m, 2 H), 7,15 (td, J = 1,1, 7,4 Hz, 1 H), 4,98 (dd, J = 2,9, 11,4 Hz, 1 H), 4,46 - 4,54 (m, 1	Q

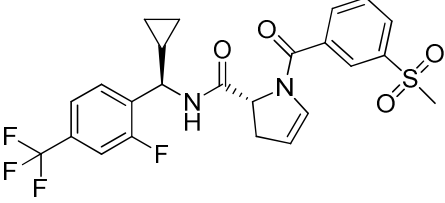
			H), 4,36 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 3,40 - 3,46 (m, 1 H), 3,00 (td, J = 2,6, 6,2 Hz, 1 H), 2,56 - 2,65 (m, 1 H), 1,94 (s, 2 H), 1,86 (dd, J = 3,0, 13,7 Hz, 1 H), 1,48 - 1,61 (m, 1 H), 1,18 - 1,29 (m, 1 H), 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 0,57 - 0,67 (m, 2 H), 0,46 - 0,57 (m, 2 H), 0,30 - 0,46 (m, 2 H).	

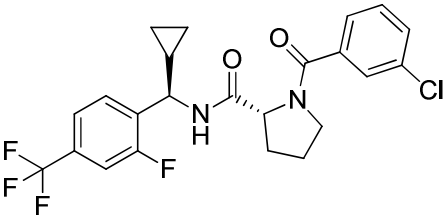
373	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((5-(trifluorometil)-2-piridínil)metil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 529,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 8,72-8,88 (m, 1H), 7,84-8,01 (m, 1H), 7,50-7,64 (m, 1H), 7,36-7,46 (m, 1H), 4,60-4,75 (m, 3H), 4,05-4,19 (m, 4H), 3,74-3,85 (m, 2H), 3,57-3,69 (m, 2H), 3,36-3,50 (m, 1H), 2,94-3,06 (m, 1H), 2,68-2,84 (m, 2H), 2,34-2,45 (m, 1H), 2,10-2,23 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 2H), 1,56-1,88 (m, 4H)	A

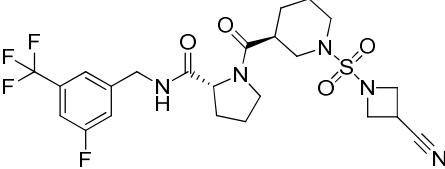
374	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((5-(trifluorometil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 500,1 (M+H)+	1H RMN (DMSO-d6) δ: 9,17 – 9,11 (m, 2H), 8,65 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,50 (dd, J = 9,8, 6,4 Hz, 1H), 4,94 (dd, J = 11,4, 3,6 Hz, 2H), 4,50 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,04 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,81 – 1,64 (m, 3H), 1,28 – 1,06 (m, 5H), 0,82 – 0,67 (m, 2H), 0,59 – 0,49 (m, 1H), 0,45 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 0,38 – 0,27 (m, 2H)	Q

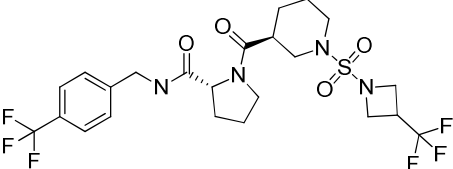
375	 (1R,3R,5R)-2-(3-((metilsulfonil)benzoil)- N-((R)-3-oxetanil-(4- (trifluorometil)fenil)me til)-2- azabicciclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 523,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 8,40 (td, J = 0,5, 1,8 Hz, 1 H), 8,13 (dddd, J = 1,1, 1,8, 4,1, 7,9 Hz, 2 H), 7,76 - 7,81 (m, 1 H), 7,69 (d, 2 H), 7,52 (d, 2 H), 5,41 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 5,02 (dd, J = 4,2, 11,4 Hz, 1 H), 4,85 (dd, J = 6,5, 7,7 Hz, 1 H), 4,60 - 4,69 (m, 2 H), 4,44 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 3,46 - 3,55 (m, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 2,63 -	A

			2,72 (m, 1 H), 1,92 (dd, J = 4,2, 13,5 Hz, 1 H), 1,76 – 1,85 (m, 1 H), 1,29 (td, J = 2,6, 5,3 Hz, 1 H), 0,87 – 0,95 (m, 1 H).	
376	 N-((5-cloro-1,3-tiazol-2-il)metil)-1-((3-((3-ciano-1-azetidini)l)sulfonil)fenil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (NEG.) m/z: 492,1 (M-H)	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,12 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,94 – 8,03 (m, 2 H), 7,80 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 4,55 (t, J = 2,6 Hz, 3 H), 4,07 – 4,17 (m, 2 H), 3,93 (dt, J = 5,8, 8,6 Hz, 2 H), 3,68	A

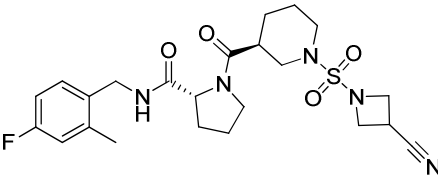
			(dt, J = 6,9, 10,4 Hz, 1 H), 3,45 - 3,60 (m, 2 H), 2,28 - 2,40 (m, 1 H), 1,88 - 2,07 (m, 3 H).	
377	 (2R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2,3-di-hidro-1H-pirrol-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 511,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,16 (s, 1H), 8,11 (d 1, J=7,79 Hz, 1H), 7,86 (d, J=7,66 Hz, 1H), 7,69-7,77 (m, 2H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,43 (d, J=8,04 Hz, 1H), 7,36 (d, J=10,38 Hz, 1H), 6,31-6,37 (m, 1H), 5,33-5,39 (m, 1H), 5,10	K

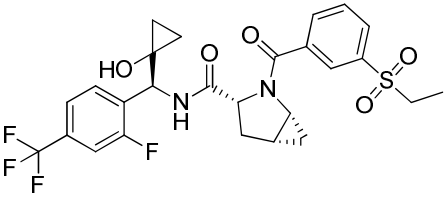
			(dd, J=3,70, 10,45 Hz, 1H), 4,61 (t, J=7,98 Hz, 1H), 3,21 (dd, J=1,43, 17,26 Hz, 1H), 3,10-3,14 (m, 3H), 2,76-2,98 (m, 1H), 1,26-1,35 (m, 1H), 0,61-0,69 (m, 1H), 0,54-0,61 (m, 1H), 0,44-0,50 (m, 1H), 0,37-0,44 (m, 1H)	
378	 1-(3-clorobenzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 469,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,52 - 8,72 (m, 1H), 7,27 - 7,74 (m, 7H), 4,23 - 4,64 (m, 2H), 3,50 - 3,62 (m, 1H), 3,45 -	C

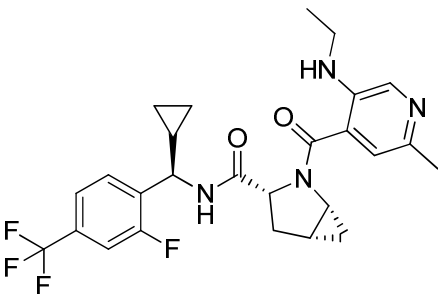
			3,49 (m, 1 H), 2,13 - 2,22 (m, 1 H), 1,66 - 1,92 (m, 3 H), 0,96 - 1,29 (m, 1 H), 0,03 - 0,64 (m, 4 H)	
379	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 546,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,38 - 8,80 (m, 1 H), 7,46 - 7,56 (m, 2 H), 7,41 (d l, J=9,73 Hz, 1 H), 4,32 - 4,55 (m, 2 H), 4,28 (dd, J=8,50, 4,22 Hz, 1 H), 3,99 - 4,09 (m, 2 H), 3,87 - 3,96 (m, 2 H), 3,75 - 3,83 (m, 1 H), 3,61 - 3,71	A

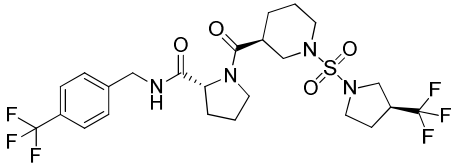
			(m, 1 H), 3,33 - 3,61 (m, 3 H), 2,73 - 2,85 (m, 2 H), 2,62 - 2,69 (m, 1 H), 2,06 - 2,28 (m, 1 H), 1,63 - 1,97 (m, 5 H), 1,35 - 1,57 (m, 2 H)	
380	 1-(((3S)-1-((3-(trifluorometil)-1-azetidinil)sulfonyl)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 571,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,57 (m, J=8,04 Hz, 2 H), 7,41 (s l, 1 H), 7,28 - 7,37 (m, 2 H), 4,47 - 4,66 (m, 2 H), 4,37 - 4,47 (m, 1 H), 4,22 (quin, J=7,01 Hz, 1 H),	M

			3,75 - 3,85 (m, 6 H), 3,56 - 3,65 (m, 2 H), 2,89 (t, J=11,81 Hz, 1 H), 2,67 - 2,78 (m, 2 H), 2,57 (ddd, J=10,06, 6,94, 2,98 Hz, 2 H), 2,38 - 2,46 (m, 1 H), 2,02 - 2,24 (m, 4 H), 1,85 - 1,98 (m, 2 H), 1,78 (d l, J=13,75 Hz, 1 H), 1,57 - 1,70 (m, 1 H), 1,36 - 1,57 (m, 2 H)	

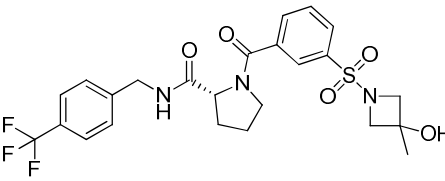
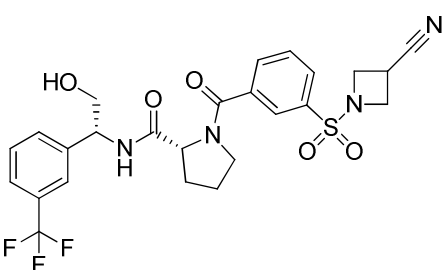
381	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-fluoro-2-metilbenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 492,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,10 - 8,50 (m, 1 H), 7,16 - 7,24 (m, 1 H), 6,99 - 7,05 (m, 1 H), 6,91 - 6,99 (m, 1 H), 4,11 - 4,49 (m, 3 H), 4,01 - 4,10 (m, 2 H), 3,88 - 3,97 (m, 2 H), 3,74 - 3,84 (m, 1 H), 3,37 - 3,68 (m, 4 H), 2,71 - 2,87 (m, 2 H), 2,59 - 2,69 (m, 1 H), 2,16 - 2,33 (m, 3 H), 1,66 - 2,13 (m, 6	A

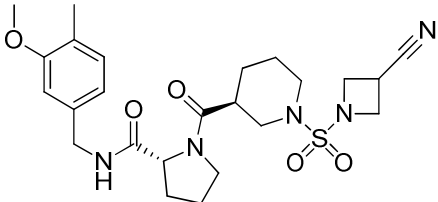
			H), 1,32 - 1,56 (m, 2 H)	
382	 (1R,3R,5R)-2-(3-(etilsulfonyl)benzoyl)-N-((S)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(1-hidroxiciclopropil)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 555,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,61 (d 1, J=8,04 Hz, 1 H) 8,10 - 8,14 (m, 1 H) 8,02 (dd, J=7,72, 1,62 Hz, 2 H) 7,79 (t, J=7,79 Hz, 1 H) 7,51 - 7,75 (m, 4 H) 5,27 - 5,55 (m, 1 H) 5,00 (dd, J=11,35, 3,57 Hz, 1 H) 4,96 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 3,32 - 3,38 (m, 2 H) 3,23 (td, J=6,16, 2,47	C

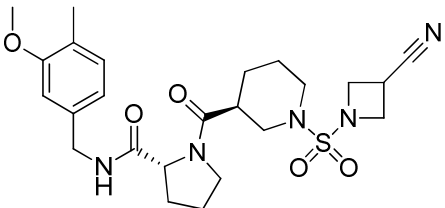
			Hz, 1 H) 1,07 - 1,16 (m, 5 H) 0,52 - 0,78 (m, 6 H)	
383	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-(etilamino)-2-metil-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 505,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Cloreto de metileno-d2) δ ppm 8,07 (s, 1 H), 7,43 - 7,56 (m, 2 H), 7,38 (d, J = 10,8 Hz, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 5,09 (dd, J = 10,4 Hz, 1 H), 4,58 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,19 - 3,35 (m, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,29 - 2,40 (m, 1 H), 1,67 - 1,75 (m, 1	S

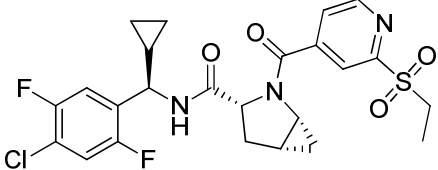
			H), 1,39 - 1,56 (m, 3 H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,17 - 1,27 (m, 2 H), 0,92 - 1,00 (m, 1 H), 0,77 - 0,84 (m, 1 H), 0,51 - 0,66 (m, 2 H), 0,36 - 0,46 (m, 2 H).	
384	 N-(4-(trifluorometil)benzil)- 1-(((3S)-1-(((3S)-3-(trifluorometil)-1-pirrolidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)- D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 585,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,57 (d, J=8,04 Hz, 2 H), 7,42 (s l, 1 H), 7,35 (d, J=7,50 Hz, 2 H), 4,57 - 4,67 (m, 1 H), 4,53 (dd, J=15,31, 6,49 Hz, 1 H),	M

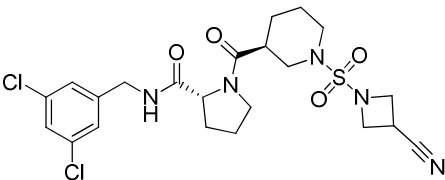
			4,41 (dd, J=15,31, 5,71 Hz, 1 H), 3,72 - 3,89 (m, 2 H), 3,52 - 3,66 (m, 3 H), 3,33 - 3,45 (m, 3 H), 2,87 - 3,09 (m, 2 H), 2,62 - 2,84 (m, 3 H), 2,44 (ddd, J=9,34, 6,36, 3,50 Hz, 1 H), 2,01 - 2,24 (m, 4 H), 1,85 - 1,98 (m, 2 H), 1,76 - 1,83 (m, 1 H), 1,62 - 1,75 (m, 1 H), 1,39 - 1,60 (m, 1 H)	

385	 1-(3-((3-hidroxi-3-metil-1-azetidil)sulfonil)benz oil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 562,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,33-8,07 (m, 8H), 7,16-7,26 (m, 1H), 4,54-4,78 (m, 2H), 4,06-4,20 (m, 2H), 3,72-3,77 (m, 2H), 3,57-3,69 (m, 3H), 3,47-3,55 (m, 1H), 2,38-2,50 (m, 1H), 2,12-2,26 (m, 2H), 1,58-1,99 (m, 1H), 1,43-1,53 (m, 3H)	C
386	 1-(3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)benz oil)-N-((1R)-2-hidroxi-1-(3-	LCMS-ESI (POS.) m/z: 551,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,48 (s, 1 H), 7,20 - 8,02 (m, 8 H), 4,74 - 5,06 (m, 2 H), 4,25 - 4,67	A

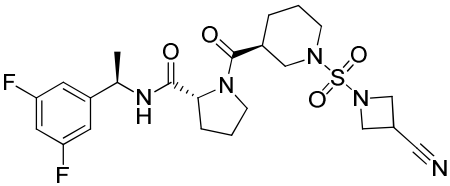
	(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida		(m, 1 H), 3,78 - 4,10 (m, 4 H), 3,43 - 3,71 (m, 5 H), 2,16 - 2,31 (m, 1 H), 1,73 - 2,01 (m, 3 H)	
387	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3-metóxi-4-metilbenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 504,2 (M+H) ⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,18 - 8,60 (m, 1 H), 7,00 - 7,12 (m, 1 H), 6,77 - 6,88 (m, 1 H), 6,66 - 6,75 (m, 1 H), 4,19 - 4,50 (m, 3 H), 3,99 - 4,13 (m, 2 H), 3,85 - 3,98 (m, 2 H), 3,71 - 3,84 (m, 4 H), 3,46 - 3,69 (m, 4	A

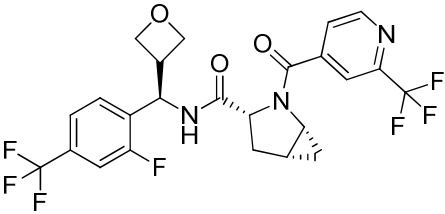
			H), 2,60 - 2,83 (m, 3 H), 2,02 - 2,38 (m, 4 H), 1,66 - 2,01 (m, 5 H), 1,31 - 1,56 (m, 2 H)	
388	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-2-metóxi-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida, 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-2-metóxi-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 572,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,23 - 8,81 (m, 1 H), 7,49 - 7,82 (m, 4 H), 5,00 - 5,22 (m, 1 H), 4,32 - 4,59 (m, 1 H), 4,06 (t l, J=8,24 Hz, 2 H), 3,88 - 3,99 (m, 2 H), 3,74 - 3,86 (m, 1 H), 3,47 - 3,67 (m, 6 H), 3,21 - 3,27 (m, 3 H), 2,59 -	A

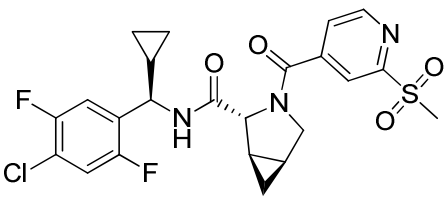
			2,90 (m, 3 H), 2,02 - 2,34 (m, 1 H), 1,62 - 2,00 (m, 5 H), 1,30 - 1,57 (m, 2 H)	
389	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((2-(etilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 524,1 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,83 - 8,99 (m, 1 H), 8,39 - 8,74 (m, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,95 (dd, J=4,80, 1,43 Hz, 1 H), 7,31 - 7,79 (m, 2 H), 4,56 - 5,03 (m, 2 H), 4,02 - 4,54 (m, 2 H), 3,76 (td, J=6,23, 2,34 Hz, 1 H), 3,40 - 3,54 (m, 2 H), 3,29 (td,	H

			J=6,16, 2,47 Hz, 1 H), 2,53 - 2,77 (m, 1 H), 1,54 - 1,81 (m, 2 H), 1,05 - 1,31 (m, 5 H), 0,41 - 0,99 (m, 3 H), - 0,25 - 0,40 (m, 3 H)	
390	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3,5-diclorobenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 528,0 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,54 (t l, J=5,86 Hz, 1 H), 7,25 (t, J=1,87 Hz, 1 H), 7,11 (d, J=1,87 Hz, 2 H), 4,63 (dd, J=7,98, 2,07 Hz, 1 H), 4,52 (dd, J=15,65, 7,05 Hz, 1 H), 4,23 (dd,	A

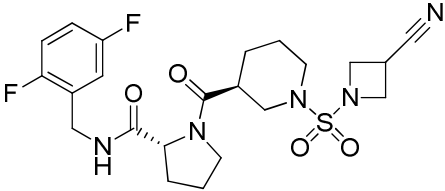
			J=15,65, 5,18 Hz, 1 H), 4,06 - 4,16 (m, 4 H), 3,73 - 3,82 (m, 2 H), 3,54 - 3,64 (m, 2 H), 3,43 (tt, J=8,68, 6,56 Hz, 1 H), 2,99 (dd, J=12,75, 10,99 Hz, 1 H), 2,66 - 2,83 (m, 2 H), 2,48 (ddt, J=12,44, 6,63, 2,75, 2,75 Hz, 1 H), 2,13 - 2,27 (m, 1 H), 2,01 - 2,12 (m, 1 H), 1,98 (d l, J=12,96 Hz, 1 H), 1,79 - 1,94	

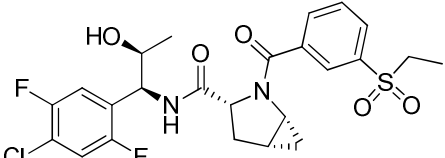
			(m, 2 H), 1,62 - 1,74 (m, 1 H), 1,51 - 1,61 (m, 1 H)	
391	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(3,5-difluorofenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 510,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,16 - 8,65 (m, 1 H), 6,94 - 7,18 (m, 3 H), 4,84 - 4,98 (m, 1 H), 4,24 - 4,51 (m, 1 H), 4,01 - 4,09 (m, 2 H), 3,88 - 3,97 (m, 2 H), 3,74 - 3,85 (m, 1 H), 3,52 - 3,65 (m, 3 H), 3,32 - 3,51 (m, 1 H), 2,65 - 2,86 (m, 2	A

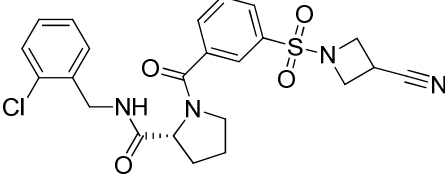
			H), 2,19 - 2,35 (m, 1 H), 2,04 - 2,15 (m, 1 H), 1,62 - 1,96 (m, 5 H), 1,38 - 1,56 (m, 2 H), 1,08 - 1,36 (m, 3 H)	
392	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-((2-(trifluorometil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 532,1 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,91 (d, 1 H), 8,63 (d, J = 8,0, 125,8 Hz, 1 H), 7,85 - 8,04 (m, 2 H), 7,58 - 7,74 (m, 3 H), 7,37 - 7,58 (m, 1 H), 5,49 (t, 2 H), 4,90 (dd, J = 3,6, 11,3 Hz, 1 H), 4,65 (dd, J = 6,3, 7,7 Hz,	Q

			1 H), 4,52 (dd, J = 6,2, 7,9 Hz, 1 H), 4,41 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 4,20 – 4,38 (m, 1 H), 3,59 – 3,88 (m, 1 H), 3,37 – 3,47 (m, 1 H), 3,29 (dd, J = 2,6, 6,2 Hz, 1 H), 2,56 – 2,76 (m, 1 H), 1,57 – 1,76 (m, 2 H), 1,14 (td, J = 2,5, 5,1 Hz, 1 H), 0,66 – 0,80 (m, 1 H).	
393	 (1R,2R,5S)-N-((R)-(4-chloro-2,5-difluorofenil)ciclopropi	LCMS-ESI (POS.) m/z: 510,0 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,74 – 8,89 (m, 1 H), 8,01 – 8,14 (m, 1	C

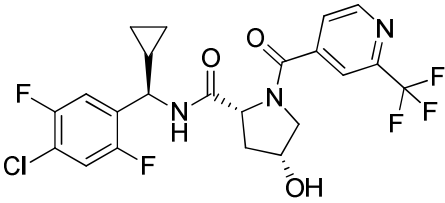
	l)metil)-3-((2-(metilsulfonyl)-4-pyridinyl)carbonyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxamide		H), 7,49 - 7,63 (m, 1 H), 7,10 - 7,22 (m, 2 H), 7,06 (d, J=6,95 Hz, 1 H), 4,79 - 5,35 (m, 1 H), 4,21 - 4,52 (m, 1 H), 3,82 - 4,19 (m, 1 H), 3,39 (d, J=10,26 Hz, 1 H), 3,21 - 3,32 (m, 3 H), 1,85 (td, J=7,44, 4,09 Hz, 1 H), 1,66 - 1,74 (m, 1 H), 1,11 - 1,29 (m, 1 H), 0,87 (td, J=7,67, 6,01 Hz, 1 H), 0,51 - 0,70 (m, 2 H), 0,33 - 0,49	

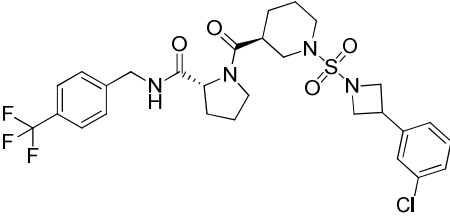
			(m, 2 H), 0,19 - 0,33 (m, 1 H)	
394	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2,5-difluorobenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 496,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,28 - 8,70 (m, 1 H), 7,17 - 7,28 (m, 1 H), 7,01 - 7,17 (m, 2 H), 4,19 - 4,56 (m, 3 H), 4,00 - 4,11 (m, 2 H), 3,87 - 3,98 (m, 2 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 3,38 - 3,70 (m, 4 H), 2,68 - 2,91 (m, 2 H), 1,88 - 2,33 (m, 4	A

			H), 1,33 - 1,87 (m, 5 H)	
395	 (1R,3R,5R)-N-((1S,2S)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-hidroxiopropil)-2-(3-(etilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 527,2 (M+H) ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,45 (d, J=8,43 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,00 - 8,06 (m, 2 H) 7,80 (t, J=7,79 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=9,41, 6,16 Hz, 1 H) 7,41 (dd, J=9,99, 6,10 Hz, 1 H) 5,09 (dd, J=11,29, 3,50 Hz, 1 H) 4,93 - 4,99 (m, 2 H) 3,79 - 3,86 (m, 1 H) 3,33 - 3,37 (m, 2 H) 3,25	C

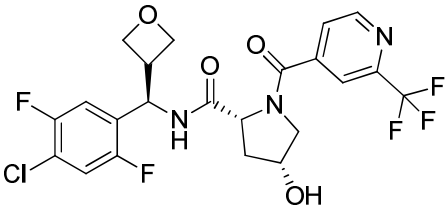
			(td, J=6,07, 2,40 Hz, 1 H) 2,54 - 2,62 (m, 1 H) 1,74 - 1,79 (m, 1 H) 1,65 - 1,72 (m, 1 H) 1,07 - 1,13 (m, 7 H) 0,71 - 0,78 (m, 1 H)	
396	 N-(2-clorobenzil)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)fenil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (NEG.) m/z: 485,1 (M-H)	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,13 (q, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,99 (ddd, J = 1,6, 3,1, 8,2 Hz, 2 H), 7,79 (dd, J = 6,5, 9,1 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,34 - 7,41 (m, 1 H), 7,17 - 7,33 (m, 3 H), 4,64 (ddd, J	A

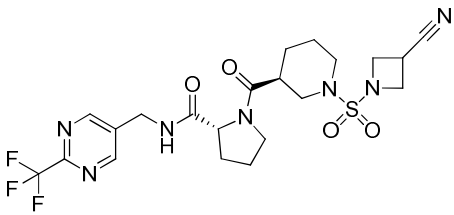
			= 2,4, 6,1, 8,4 Hz, 1 H), 4,53 (d, J = 2,3 Hz, 2 H), 4,11 (td, J = 2,3, 8,8 Hz, 2 H), 3,92 (dtd, J = 2,5, 5,6, 8,2 Hz, 3 H), 3,68 (dt, J = 7,0, 9,7 Hz, 1 H), 3,48 - 3,61 (m, 2 H), 2,28 - 2,46 (m, 1 H), 2,00 - 2,07 (m, 2 H), 1,83 - 1,95 (m, 1 H) .	

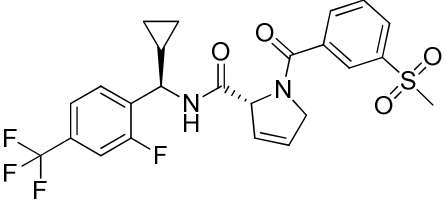
397	 (4R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-4-hidróxi-1-(2-(trifluorometil)-4-piridinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 504,1 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,01 (dd, J = 4,9, 33,8 Hz, 1 H), 8,71 (dd, J = 7,6, 67,9 Hz, 1 H), 8,04 (dt, J = 1,2, 32,3 Hz, 1 H), 7,91 (ddd, J = 1,1, 4,4, 61,1 Hz, 1 H), 7,74 (ddd, J = 6,2, 9,4, 12,0 Hz, 1 H), 7,52 – 7,68 (m, 1 H), 5,28 (dd, J = 5,4, 83,6 Hz, 1 H), 4,57 – 4,68 (m, 1 H), 4,41 – 4,57 (m, 1 H), 4,16 – 4,40 (m, 1 H),	Q

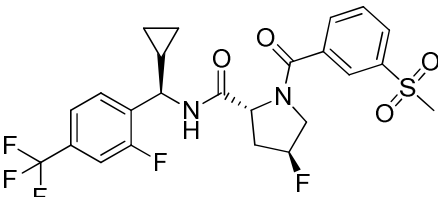
			3,85 (ddd, J = 5,9, 11,0, 103,4 Hz, 1 H), 3,37 - 3,46 (m, 1 H), 2,56 (ddd, J = 5,9, 9,1, 14,7 Hz, 1 H), 1,77 - 1,87 (m, 1 H), 1,35 (dq, J = 3,6, 4,5, 8,2 Hz, 1 H), 0,58 - 0,75 (m, 1 H), 0,52 (s, 1 H), 0,40 - 0,49 (m, 1 H).	
398	 1-(((3S)-1-((3-(3-clorofenil)-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-	LCMS-ESI (POS.) m/z: 613,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,57 (d, J=8,04 Hz, 2 H), 7,43 (t, J=6,76 Hz, 1 H), 7,24 -	M

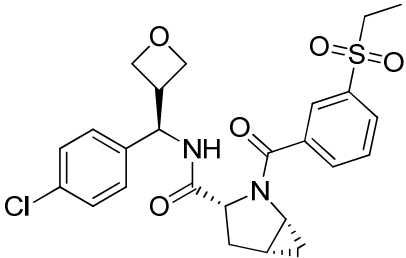
	(trifluorometil)benzil)- D-prolinamida	7,36 (m, 5 H), 4,60 (d l, J=6,49 Hz, 1 H), 4,39 - 4,55 (m, 3 H), 4,17 - 4,23 (m, 3 H), 3,97 (t, J=7,40 Hz, 3 H), 3,84 (d l, J=12,20 Hz, 3 H), 3,75 (quin, J=7,72 Hz, 1 H), 3,56 - 3,65 (m, 3 H), 2,96 (t, J=11,94 Hz, 1 H), 2,68 - 2,84 (m, 3 H), 2,44 (ddd, J=9,21, 6,36, 3,37 Hz, 1 H), 2,14 - 2,31 (m, 1 H), 2,00 - 2,09 (m, 1 H), 1,85 - 1,95	

			(m, 3 H), 1,76 - 1,84 (m, 1 H), 1,61 - 1,74 (m, 1 H), 1,53 (qd, J=12,72, 3,63 Hz, 1 H)	
399	 (4R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-4-hidróxi-1-(2-(trifluorometil)-4-piridinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 520,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 8,88 (d, J = 4,9 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,84 (ddd, J = 1,5, 4,3, 6,3 Hz, 1 H), 7,35 (ddd, J = 6,2, 9,5, 26,1 Hz, 2 H), 5,64 (dd, J = 5,2, 10,2 Hz, 1 H), 4,70 (dd, J = 6,4, 7,8 Hz, 1 H), 4,58 - 4,66 (m, 2 H), 4,39 -	Q

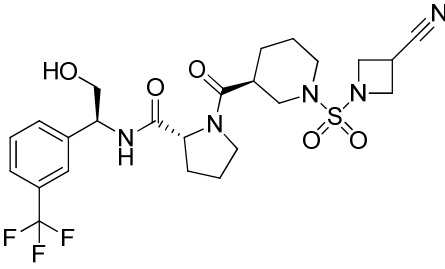
			4,50 (m, 1 H), 4,31 - 4,39 (m, 1 H), 3,68 (dd, J = 5,3, 10,6 Hz, 1 H), 3,52 - 3,59 (m, 1 H), 3,47 (dd, J = 4,6, 10,5 Hz, 1 H), 2,43 - 2,59 (m, 1 H), 1,85 - 1,99 (m, 1 H).	
400	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((2-(trifluorometil)-5-pirimidinil)metil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 530,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,86 - 8,98 (m, 2 H), 8,48 - 8,81 (m, 1 H), 4,33 - 4,58 (m, 2 H), 4,19 - 4,28 (m, 1 H), 4,01 - 4,11 (m, 2 H), 3,88 - 3,98 (m, 2	A

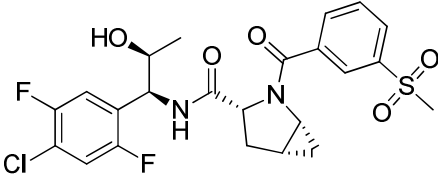
			H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 3,31 - 3,70 (m, 4 H), 2,72 - 2,89 (m, 2 H), 2,58 - 2,70 (m, 1 H), 1,62 - 2,40 (m, 6 H), 1,33 - 1,56 (m, 2 H)	
401	 (2R)-N-((R)- ciclopropil(2-fluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-1-(3- (metilsulfonil)benzoil)- 2,5-di-hidro-1H-pirrol- 2-carboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 511,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 8,12 - 8,24 (m, 1 H), 7,96 - 8,12 (m, 1 H), 7,76 - 7,91 (m, 1 H), 7,67 - 7,76 (m, 1 H), 7,40 - 7,61 (m, 3 H), 7,32 - 7,39 (m, 1 H), 5,89 - 6,18 (m, 2	C

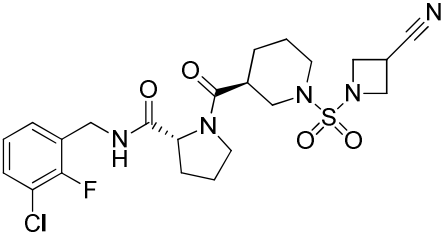
			H), 5,44 - 5,61 (m, 1 H), 4,54 - 4,66 (m, 1 H), 4,34 - 4,53 (m, 1 H), 4,05 - 4,19 (m, 1 H), 3,06 - 3,17 (m, 3 H), 1,07 - 1,36 (m, 1 H), 0,59 - 0,73 (m, 1 H), 0,52 - 0,59 (m, 1 H), 0,11 - 0,50 (m, 2 H)	
402	 (2R,4S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 531,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,55 - 8,94 (m, 1 H), 7,44 - 8,13 (m, 7 H), 5,16 - 5,46 (m, 1 H), 4,56 - 4,80 (m, 2 H), 3,48 -	C

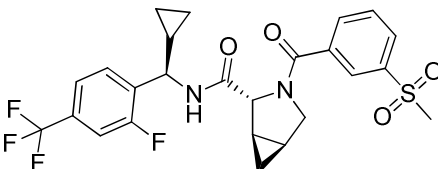
			4,15 (m, 3 H), 3,26 - 3,31 (m, 3 H), 1,81 - 2,05 (m, 1 H), 0,80 - 1,27 (m, 1 H), -0,28 - 0,68 (m, 4 H)	
403	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-clorofenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-(etilsulfonyl)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 503,1 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,35 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,13 (dt, J = 1,3, 7,7 Hz, 1 H), 8,07 (ddd, J = 1,1, 1,9, 7,9 Hz, 1 H), 7,79 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,35 - 7,41 (m, 2 H), 7,28 - 7,34 (m, 2 H), 5,33 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,99 (dd,	A

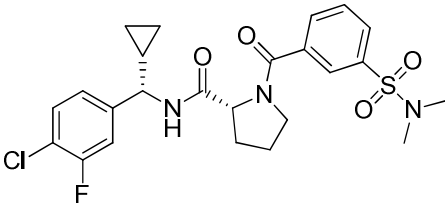
			$J = 4,2, 11,4$ $\text{Hz}, 1 \text{ H}),$ $4,83 (\text{dd}, J =$ $6,4, 7,7 \text{ Hz},$ $1 \text{ H}), 4,58 -$ $4,67 (\text{m}, 2$ $\text{H}), 4,40 (\text{t},$ $J = 6,3 \text{ Hz}, 1$ $\text{H}), 3,42 -$ $3,52 (\text{m}, 1$ $\text{H}), 3,23 -$ $3,38 (\text{m}, 7$ $\text{H}), 2,66$ $(\text{dddd}, J =$ $1,1, 6,5,$ $11,4, 12,4$ $\text{Hz}, 1 \text{ H}),$ $1,91 (\text{dd}, 1$ $\text{H}), 1,75 -$ $1,84 (\text{m}, 1$ $\text{H}), 1,23 -$ $1,31 (\text{m}, 4$ $\text{H}), 0,90$ $(\text{dtd}, J =$ $1,1, 5,6, 9,0$ $\text{Hz}, 1 \text{ H}).$	

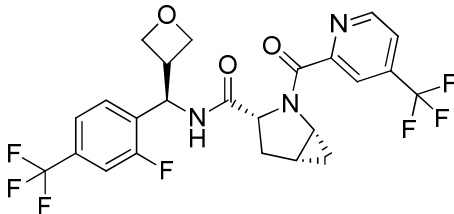
404	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-2-hidróxi-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 558,0 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,13 - 8,81 (m, 1 H), 7,46 - 7,70 (m, 4 H), 4,82 - 5,00 (m, 2 H), 4,32 - 4,60 (m, 1 H), 4,01 - 4,15 (m, 2 H), 3,89 - 4,00 (m, 2 H), 3,75 - 3,85 (m, 1 H), 3,46 - 3,70 (m, 5 H), 3,35 - 3,42 (m, 1 H), 2,70 - 2,89 (m, 2 H), 2,62 - 2,70 (m, 1 H), 2,07 - 2,39 (m, 1 H), 1,60 - 1,98 (m, 5	A

			H), 1,31 - 1,58 (m, 2 H)	
405	 (1R,3R,5R)-N-((1S,2S)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-hidroxipropil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 513,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,21 - 8,49 (m, 1 H) 7,19 - 8,20 (m, 6 H) 4,64 - 5,12 (m, 3 H) 3,68 - 3,88 (m, 1 H) 3,22 - 3,28 (m, 4 H) 2,57 (td, J=12,52, 6,23 Hz, 1 H) 1,53 - 1,81 (m, 2 H) 0,41 - 1,16 (m, 5 H)	A

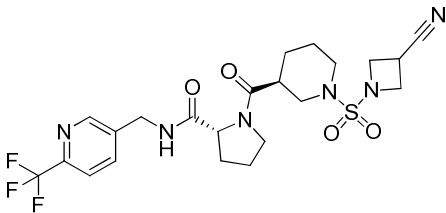
406	 N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 512,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,23 - 8,79 (m, 1 H), 7,09 - 7,55 (m, 3 H), 4,21 - 4,51 (m, 3 H), 3,99 - 4,14 (m, 2 H), 3,88 - 3,99 (m, 2 H), 3,73 - 3,85 (m, 1 H), 3,34 - 3,69 (m, 4 H), 2,71 - 2,88 (m, 2 H), 2,61 - 2,71 (m, 1 H), 1,63 - 2,30 (m, 6 H), 1,32 - 1,55 (m, 2 H)	A

407	 (1R,2R,5S)-N-((R)-cyclopropyl(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)fenil)metil)-3-(3-(metilsulfonil)benzoil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 525,0 (M+H) ⁺	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,97 - 8,10 (m, 2 H), 7,72 - 7,80 (m, 1 H), 7,65 - 7,72 (m, 1 H), 7,46 - 7,53 (m, 1 H), 7,39 - 7,46 (m, 1 H), 7,30 - 7,39 (m, 1 H), 7,22 - 7,27 (m, 1 H), 4,85 - 4,97 (m, 1 H), 4,53 - 4,65 (m, 1 H), 3,87 (dd, J=10,31, 4,09 Hz, 1 H), 3,45 (d, J=10,37 Hz, 1 H), 3,10 (s, 2 H), 3,00 - 3,13 (m, 1	C

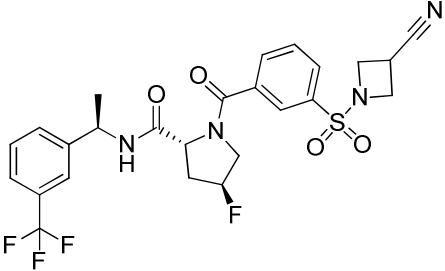
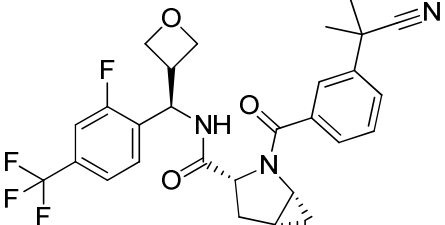
			H), 1,83 - 1,91 (m, 1 H), 1,62 - 1,71 (m, 1 H), 1,21 - 1,34 (m, 1 H), 0,78 - 0,89 (m, 1 H), 0,50 - 0,69 (m, 2 H), 0,29 - 0,49 (m, 2 H), 0,19 - 0,27 (m, 1 H)	
408	 N-((S)-(4-cloro-3-fluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(3-(dimetilsulfamoil)benzoi)l)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 508,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,56 (d 1, J=8,04 Hz, 1 H), 6,65 - 7,92 (m, 7 H), 4,01 - 4,58 (m, 2 H), 3,43 - 3,72 (m, 2 H), 2,63 (s, 6 H), 2,25 (s 1, 1 H), 1,71 - 2,01 (m, 3 H), 1,00 -	A

			1,14 (m, 1 H), 0,18 - 0,62 (m, 4 H)	
409	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-((4-(trifluorometil)-2-piridinil)carbonil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 532,1 (M+H) ⁺	¹H RMN (Metanol-d₄) δ: 8,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,23 - 8,13 (m, 2H), 7,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,62 - 7,36 (m, 5H), 5,72 (dd, J = 11,7, 3,0 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,00 (dd, J =	Q

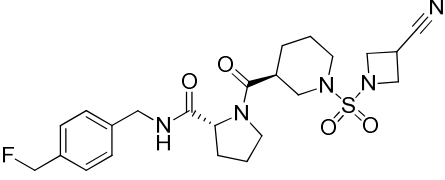
			11,5, 3,8 Hz, 1H), 4,72 - 4,61 (m, 2H), 4,57 - 4,50 (m, 1H), 4,42 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,97 (td, J = 6,3, 2,6 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,90 - 2,77 (m, 1H), 2,72 - 2,58 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 13,4, 3,0 Hz, 1H), 1,92 (dd, J = 13,5, 3,8 Hz, 1H), 1,82 - 1,72 (m, 1H), 1,71 - 1,60 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,18	

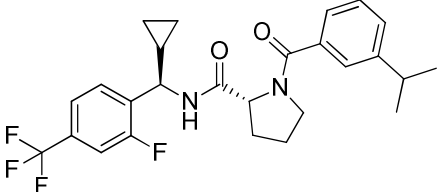
			- 1,11 (m, 1H), 0,99 - 0,72 (m, 5H)	
410	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-N-((6-(trifluorometil)-3-piridinil)metil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 529,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,78* (t, J=5,77 Hz, 1 H), 8,62 - 8,68 (m, 1 H), 8,45 (t, J=5,97 Hz, 1 H), 7,90 (t, J=6,81 Hz, 1 H), 7,83 - 7,88 (m, 1 H), 4,24 - 4,52 (m, 3 H), 4,01 - 4,10 (m, 2 H), 3,90 - 3,97 (m, 2 H), 3,79 (tq, J=8,85, 6,00 Hz, 1 H),	C

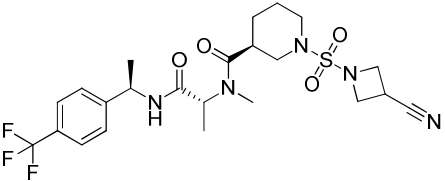
			3,31 - 3,69 (m, 4 H), 2,73 - 2,89 (m, 2 H), 2,65 (tt, J=11,14, 3,39 Hz, 1 H), 2,26 - 2,34* (m, 1 H), 2,17 - 2,26* (m, 1 H), 2,07 - 2,15 (m, 1 H), 1,66 - 1,99 (m, 5 H), 1,36 - 1,55 (m, 2 H). 0 espectro aparece como mistura 3:1 de rotâmeros, *denota picos de rotâmeros mínimos resolvidos.	

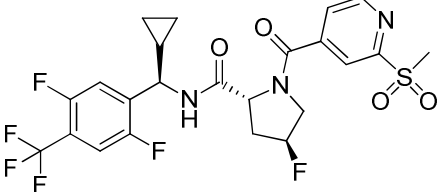
411	 (4S)-1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-4-fluoro-N-((1R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 530,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,38 - 8,76 (m, 1 H), 7,72 - 8,04 (m, 4 H), 7,43 - 7,67 (m, 4 H), 5,21 - 5,47 (m, 1 H), 4,56 - 5,09 (m, 2 H), 3,60 - 4,07 (m, 7 H), 2,53 - 2,61 (m, 1 H), 1,90 - 2,08 (m, 1 H), 0,96 - 1,48 (m, 3 H)	C
412	 (1R,3R,5R)-2-(3-(2-ciano-2-propanil)benzoil)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-	LCMS-APCI (POS.) m/z: 530,2 (M+H)⁺	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,00 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,75 (dt, J = 1,4, 7,6 Hz, 1 H), 7,71 (ddd, J =	Q

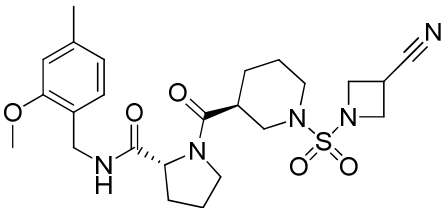
	-oxetanil)metil)-2- azabicyclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida	1,1, 2,1, 8,0 Hz, 1 H), 7,54 – 7,59 (m, 3 H), 7,49 – 7,54 (m, 1 H), 5,66 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 5,00 (dd, J = 4,2, 11,4 Hz, 1 H), 4,83 – 4,86 (m, 1 H), 4,62 – 4,70 (m, 2 H), 4,40 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,30 (dd, J = 2,7, 6,3 Hz, 1 H), 2,60 – 2,70 (m, 1 H), 1,91 (dd, J = 4,2, 13,6 Hz, 1 H), 1,78 (s, 8 H), 1,24 (td, J = 2,6, 5,3 Hz, 1 H), 0,89 (dt, J =	

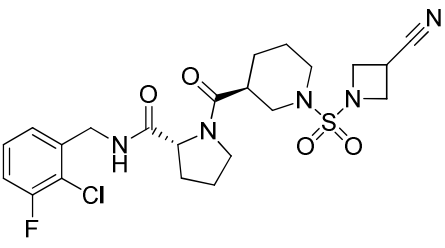
			5,7, 8,6 Hz, 1 H).	
413	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(fluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 492,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,28 (s, 1 H), 7,25 - 7,42 (m, 4 H), 5,40 - 5,44 (m, 1 H), 5,32 - 5,35 (m, 1 H), 4,25 - 4,50 (m, 3 H), 4,03 - 4,11 (m, 2 H), 3,90 - 3,97 (m, 2 H), 3,76 - 3,83 (m, 1 H), 3,34 - 3,69 (m, 4 H), 2,73 - 2,86 (m, 2 H),	F

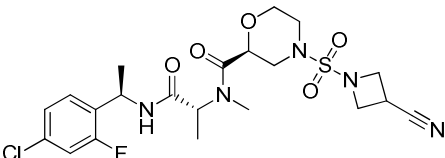
			2,61 - 2,70 (m, 1 H), 2,03 - 2,23 (m, 1 H), 1,66 - 1,96 (m, 5 H), 1,34 - 1,55 (m, 2 H)	
414	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(2-propanil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 477,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,93 (d 1, J=6,75 Hz, 1 H), 7,45 - 7,57 (m, 1 H), 7,29 - 7,44 (m, 7 H), 4,83 (dd, J=7,66, 4,80 Hz, 1 H), 4,65 (t, J=7,79 Hz, 1 H), 3,37 - 3,61 (m, 2 H), 2,97 (dt, J=13,75, 6,88 Hz, 1 H), 2,41 - 2,54	C

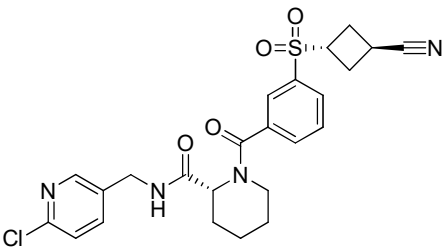
			(m, 1 H), 1,93 - 2,19 (m, 2 H), 1,76 - 1,93 (m, 1 H), 1,29 (d, J=6,75 Hz, 7 H), 0,48 - 0,71 (m, 2 H), 0,33 - 0,48 (m, 2 H)	
415	 (3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-N-metil-N-((1R)-1-metil-2-oxo-2-(((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)etil)-3-piperidinacarboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 530,2 (M+H) ⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,23 - 8,56 (m, 1 H), 7,68 (d, J=8,04 Hz, 2 H), 7,47 - 7,57 (m, 2 H), 4,85 - 5,04 (m, 2 H), 4,01 - 4,12 (m, 2 H), 3,90 - 3,99 (m, 2 H), 3,48 - 3,84 (m, 3 H), 2,69 - 2,97 (m, 6	B

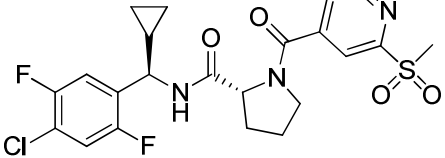
			H), 1,65 - 1,91 (m, 2 H), 1,33 - 1,61 (m, 6 H), 1,23 (dd, J=9,34, 7,27 Hz, 2 H)	
416	 (4S)-N-((R)- ciclopropil(2,5- difluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-4-fluoro-1-((2- (metilsulfonyl)-4- piridinil)carbonil)-D- prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 550,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,67 - 8,99 (m, 2 H), 7,68 - 8,08 (m, 3 H), 7,37 - 7,60 (m, 1 H), 5,21 - 5,39 (m, 1 H), 4,52 - 4,68 (m, 2 H), 3,84 - 4,01 (m, 1 H), 3,55 - 3,71 (m, 1 H), 3,26 - 3,41 (m, 3 H), 2,53 - 2,63 (m, 1 H), 1,90 - 2,11 (m, 1	C

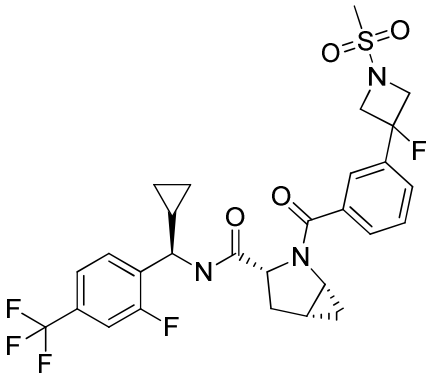
			H), 0,86 - 1,31 (m, 1 H), -0,26 - 0,69 (m, 4 H)	
417	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-metóxi-4-metilbenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 504,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,93 - 8,43 (m, 1 H), 6,92 - 7,15 (m, 1 H), 6,62 - 6,89 (m, 2 H), 4,11 - 4,53 (m, 3 H), 3,87 - 4,09 (m, 4 H), 3,71 - 3,82 (m, 4 H), 3,42 - 3,70 (m, 4 H), 2,61 - 2,90 (m, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 1,68 - 2,22 (m, 6	A

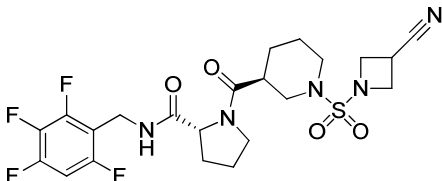
			H), 1,33 - 1,56 (m, 1 H)	
418	 N-(2-cloro-3-fluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 512,2 (M+H) ⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,28 - 8,76 (m, 1 H), 7,00 - 7,48 (m, 3 H), 4,24 - 4,38 (m, 3 H), 3,98 - 4,06 (m, 1 H), 3,85 - 3,97 (m, 2 H), 3,71 - 3,83 (m, 1 H), 3,31 - 3,67 (m, 4 H), 2,72 - 2,86 (m, 2 H), 2,62 - 2,70 (m, 1 H), 2,06 - 2,28 (m, 1	A

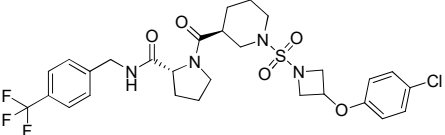
			H), 1,67 - 1,98 (m, 5 H), 1,30 - 1,52 (m, 2 H), 1,20 - 2,03 (m, 1 H)	
419	 (2S)-N-((2R)-1-(((1R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)amino)-1-oxo-2-propanil)-4-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-N-metil-2-morfolinacarboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 516,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,34 - 8,53 (m, 1 H), 7,34 - 7,48 (m, 2 H), 7,25 - 7,31 (m, 1 H), 5,00 - 5,17 (m, 1 H), 4,59 - 4,88 (m, 1 H), 4,26 - 4,41 (m, 1 H), 4,08 - 4,18 (m, 2 H), 3,97 - 4,07 (m, 2 H), 3,79 - 3,96 (m, 2 H), 3,57 - 3,75 (m, 1	C

			H), 3,34 - 3,54 (m, 2 H), 3,04 (ddd, J=16,84, 12,36, 9,99 Hz, 1 H), 2,64 - 2,99 (m, 4 H), 1,29 - 1,39 (m, 3 H), 1,24 (dd, J=17,19, 6,94 Hz, 3 H)	
420	 (2R)-N-((6-cloro-3- piridil)metil)-1-((3- ((<i>trans</i>-3- cianociclobutil)sulfonil)fenil)carbonil)-2- piperidinacarboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 501,0 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,21- 8,76 (m, 2H), 7,61-8,04 (m, 5H), 7,38- 7,55 (m, 1H), 4,01-5,25 (m, 4H), 3,34- 3,44 (m, 1H), 3,14-3,28 (m, 1H), 2,55- 2,66 (m, 4H), 2,04-2,28 (m,	L

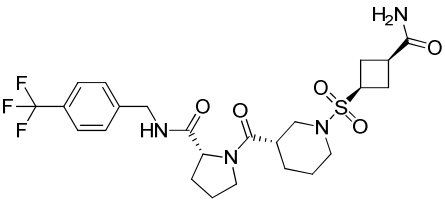
			1H), 1,20- 1,77 (m, 5H)	
421	 N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(2-(metilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 498,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,83 - 8,96 (m, 1 H), 8,64 (d 1, J=7,66 Hz, 1 H), 7,76 - 8,12 (m, 2 H), 7,39 - 7,69 (m, 2 H), 4,09 - 4,55 (m, 2 H), 3,49 - 3,64 (m, 2 H), 3,32 (d 1, J=15,05 Hz, 3 H), 2,10 - 2,32 (m, 1 H), 1,64 - 1,94 (m, 3 H), 0,86 - 1,24	C

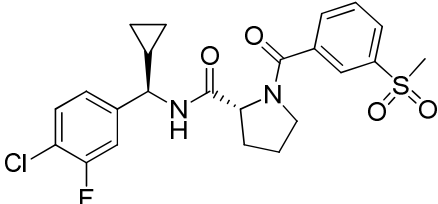
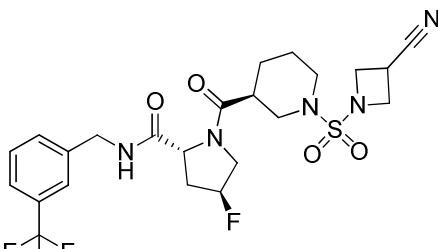
			(m, 1 H), 0,37 (s 1, 4 H)	
422	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(3-fluoro-1-(metilsulfonyl)-3-azetidiny)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 598,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 8,80 – 8,86 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,81 – 7,86 (m, 1 H), 7,71 – 7,77 (m, 1 H), 7,58 – 7,70 (m, 2 H), 7,51 – 7,55 (m, 1 H), 7,43 – 7,49 (m, 1 H), 4,30 – 4,52 (m, 6 H), 3,06 – 3,12 (m, 3 H), 2,64 –	W

			2,73 (m, 1 H), 1,91 - 1,97 (m, 1 H), 1,75 - 1,81 (m, 1 H), 1,24 - 1,35 (m, 2 H), 1,15 - 1,19 (m, 1 H), 0,82 - 0,89 (m, 1 H), 0,64 - 0,73 (m, 1 H), 0,41 - 0,60 (m, 3 H).	
423	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-N-(2,3,4,6-tetrafluorobenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 532,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,21 - 8,67 (m, 1 H), 7,36 - 7,55 (m, 1 H), 4,15 - 4,44 (m, 3 H), 4,01 - 4,08 (m, 2 H), 3,86 - 3,97 (m, 2 H), 3,74 -	A

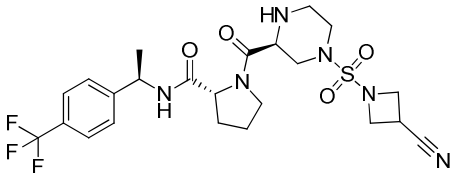
			3,83 (m, 1 H), 3,36 - 3,62 (m, 4 H), 2,57 - 2,83 (m, 3 H), 1,81 - 2,25 (m, 4 H), 1,63 - 1,77 (m, 2 H), 1,32 - 1,57 (m, 2 H)	
424	 1-(((3S)-1-((3-(4-clorofenóxi)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 629,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFORMIO- d) δ ppm 7,57 (d, J=8,04 Hz, 2 H), 7,44 (s l, 1 H), 7,28 - 7,40 (m, 2 H), 7,23 - 7,26 (m, 2 H), 6,64 - 6,70 (m, 2 H), 4,83 - 4,90 (m, 1 H), 4,56 - 4,68 (m, 1 H), 4,36 -	M

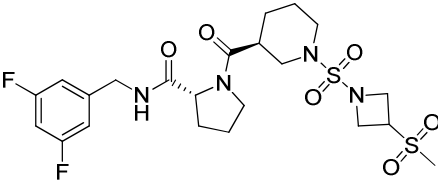
			4,56 (m, 2 H), 4,11 - 4,29 (m, 2 H), 4,00 (dt, J=8,63, 4,12 Hz, 2 H), 3,81 (d l, J=12,72 Hz, 2 H), 3,52 - 3,65 (m, 2 H), 2,89 - 2,99 (m, 1 H), 2,67 - 2,81 (m, 2 H), 2,42 - 2,62 (m, 1 H), 2,11 - 2,33 (m, 2 H), 1,97 - 2,09 (m, 1 H), 1,59 - 1,94 (m, 5 H), 1,44 - 1,59 (m, 2 H)	

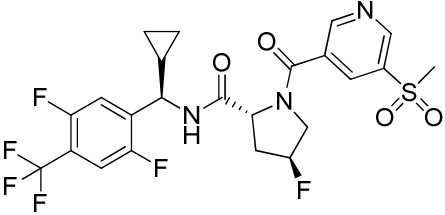
425	 1-(((3S)-1-((<i>cis</i>-3-carbamoylcyclobutyl)sulfonyl)-3-piperidinyl)carbonyl)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 545,2 (M+H)+	1H RMN (Metanol-d4) δ: 7,65 (dd, J = 18,5, 7,9 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,66 – 4,38 (m, 3H), 3,94 – 3,68 (m, 4H), 3,69 – 3,39 (m, 1H), 3,11 (p, J = 9,1 Hz, 1H), 2,91 (q, J = 11,7, 11,0 Hz, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 2H), 2,62 (q, J = 10,1 Hz, 2H), 2,54 – 2,41 (m, 2H), 2,41 – 2,21 (m, 1H), 2,16 – 1,89 (m, 4H), 1,89 – 1,77 (m, 1H), 1,69 – 1,50 (m, 2H)	R

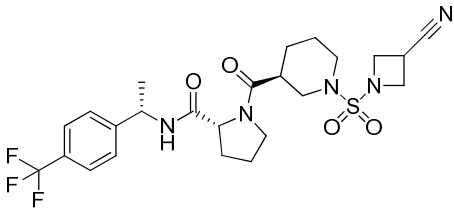
426	 N-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 479,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,37 - 8,60 (m, 1 H), 7,04 - 8,09 (m, 7 H), 3,82 - 4,56 (m, 2 H), 3,39 - 3,67 (m, 2 H), 3,21 - 3,31 (m, 3 H), 2,15 - 2,34 (m, 1 H), 1,68 - 1,93 (m, 3 H), -0,19 - 1,23 (m, 5 H)	C
427	 (4S)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-4-fluoro-N-(3-(trifluorometil)fenil)prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 546,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,55 - 8,87 (m, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,52 - 7,61 (m, 3 H), 5,23 - 5,49 (m, 1 H), 4,32 -	C

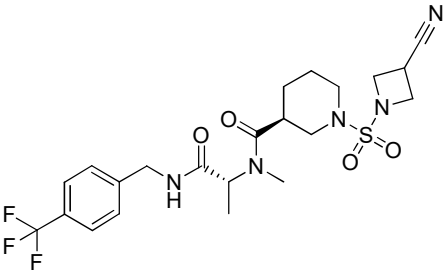
	(trifluorometil)benzil)- D-prolinamida	4,68 (m, 3 H), 4,02 - 4,09 (m, 2 H), 3,89 - 4,02 (m, 3 H), 3,70 - 3,88 (m, 2 H), 3,55 (d l, J=11,55 Hz, 2 H), 2,72 - 2,90 (m, 2 H), 2,61 - 2,72 (m, 1 H), 2,39 - 2,47 (m, 1 H), 1,94 - 2,21 (m, 1 H), 1,78 - 1,93 (m, 1 H), 1,72 (d l, J=13,36 Hz, 1 H), 1,45 - 1,57 (m, 1 H), 1,31 - 1,45 (m, 1 H)	

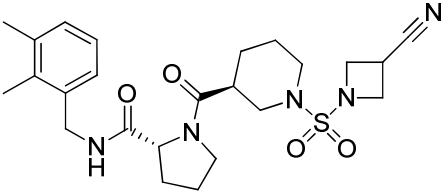
428	 1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-piperazínil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 543,2 (M+Na)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,53 - 7,65 (m, 2 H), 7,28 - 7,45 (m, 3 H), 5,03 (t, J=6,95 Hz, 1 H), 4,53 (d l, J=6,84 Hz, 1 H), 4,03 - 4,25 (m, 4 H), 3,83 (t l, J=7,46 Hz, 1 H), 3,66 - 3,78 (m, 2 H), 3,41 - 3,63 (m, 3 H), 3,15 (d l, J=13,68 Hz, 1 H), 2,76 - 2,99 (m, 3 H), 1,77 - 2,47 (m, 5 H), 1,40 (s, 3 H)	M

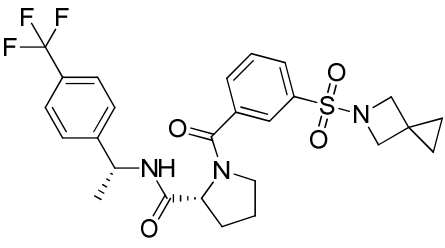
429	 N-(3,5-difluorobenzil)- 1-(((3S)-1-((3-(metilsulfonyl)-1-azetidínil)sulfonyl)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 549,0 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,40-7,57 (m, 1H), 6,64-6,80 (m, 3H), 4,62 (dd, J=2,02, 8,03 Hz, 1H), 4,51 (dd, J=6,89, 15,70 Hz, 1H), 4,16-4,33 (m, 5H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,74-3,84 (m, 2H), 3,52-3,64 (m, 2H), 2,93-3,06 (m, 4H), 2,78-2,87 (m, 1H), 2,69-2,78 (m, 1H), 2,42-2,51 (m, 1H), 2,13-2,26 (m, 1H), 2,03-2,11 (m, 1H), 1,79-2,00 (m, 3H), 1,65-	A

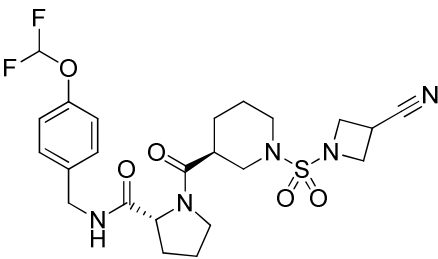
			1,73 (m, 1H), 1,53-1,61 (m, 1H)	
430	 (4S)-N-((R)- ciclopropil(2,5- difluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-4-fluoro-1-((5- (metilsulfonil)-3- piridinil)carbonil)-D- prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 550,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,65 - 9,25 (m, 3 H), 8,27 - 8,45 (m, 1 H), 7,65 - 7,81 (m, 1 H), 7,37 - 7,62 (m, 1 H), 5,29 - 5,46 (m, 1 H), 4,49 - 4,72 (m, 2 H), 3,60 - 4,09 (m, 2 H), 3,34 - 3,48 (m, 3 H), 2,53 - 2,64 (m, 1 H), 1,86 - 2,09 (m, 1	C

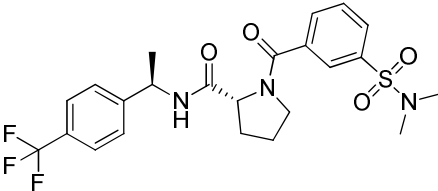
			H), 0,82 - 1,30 (m, 1 H), -0,31 - 0,67 (m, 4 H)	
431	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-N-((1S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 542,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,22 - 8,69 (m, 1 H), 7,62 - 7,77 (m, 2 H), 7,48 - 7,60 (m, 2 H), 4,86 - 5,04 (m, 1 H), 4,28 - 4,45 (m, 1 H), 4,00 - 4,09 (m, 2 H), 3,88 - 3,98 (m, 2 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 3,46 - 3,64 (m, 4 H), 2,73 - 2,91 (m, 2	A

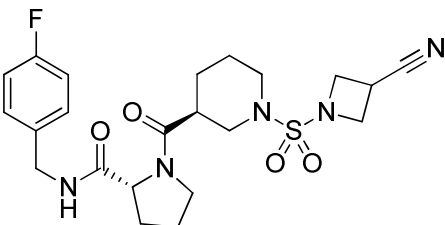
			H), 2,57 - 2,67 (m, 1 H), 2,02 - 2,23 (m, 1 H), 1,67 - 1,95 (m, 5 H), 1,33 - 1,56 (m, 5 H)	
432	 (3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)-N-metil-N-((1R)-1-metil-2-oxo-2-((4-(trifluorometil)benzil)amino)etil)-3-piperidinacarboxamida	LCMS- ESI (NEG.) m/z: 515,2 (M-H) -	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,30 - 8,73 (m, 1 H), 7,68 (t l, J=6,62 Hz, 2 H), 7,38 - 7,51 (m, 2 H), 4,62 - 5,02 (m, 1 H), 4,27 - 4,43 (m, 2 H), 3,46 - 4,11 (m, 6 H), 2,66 - 2,98 (m, 6 H), 1,60 - 1,90 (m, 2 H), 1,29 - 1,59 (m, 3	C

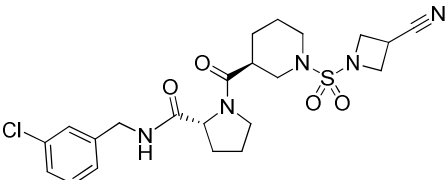
			H), 1,14 - 1,29 (m, 3 H)	
433	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2,3-dimetilbenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 487,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,04 - 8,46 (m, 1 H), 6,98 - 7,10 (m, 3 H), 4,14 - 4,49 (m, 3 H), 4,01 - 4,10 (m, 2 H), 3,88 - 3,97 (m, 2 H), 3,74 - 3,84 (m, 1 H), 3,34 - 3,68 (m, 4 H), 2,67 - 2,89 (m, 2 H), 2,17 - 2,34 (m, 4 H), 2,09 - 2,15 (m, 3	A

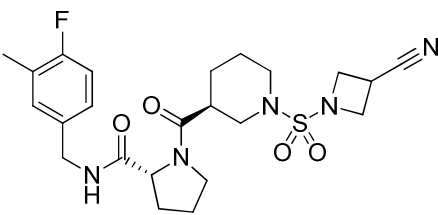
			H), 1,68 - 2,10 (m, 6 H), 1,31 - 1,54 (m, 2 H)	
434	 1-((3-(5- azaespiro[2.3]hex-5- ilsulfonil)fenil)carboni l)-N-((1R)-1-(4- (trifluorometil)fenil)et il)-D-prolinamida	LCMS- APCI (NEG.) m/z: 534,2 (M-H)	¹H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 8,12 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,97 (ddt, J = 1,5, 7,8, 16,0 Hz, 2 H), 7,75 - 7,79 (m, 1 H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 4,98 - 5,16 (m, 1 H), 4,61 (dd, J = 5,9, 8,2 Hz, 1 H), 3,88 (s, 4 H), 3,63 (dt, J = 7,0, 10,8	A

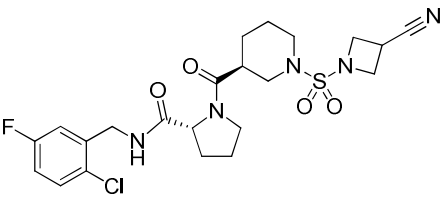
			Hz, 1 H), 3,46 – 3,57 (m, 1 H), 2,27 – 2,39 (m, 1 H), 1,87 – 1,98 (m, 3 H), 1,53 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,47 (s, 4 H).	
435	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(difluorometóxi)benzil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 526,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,18 - 8,68 (m, 1 H), 6,98 - 7,48 (m, 5 H), 4,19 - 4,50 (m, 3 H), 3,90 - 4,12 (m, 4 H), 3,74 - 3,85 (m, 1 H), 3,44 - 3,70 (m, 4 H), 2,62 - 2,90 (m, 3 H), 1,67 - 2,34 (m, 6	A

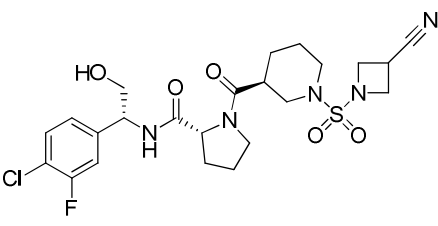
			H), 1,34 - 1,56 (m, 2 H)	
436	 1-(3-dimetilsulamoil)benzoil) -N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 498,2 (M+H)+	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,26 - 8,60 (m, 1 H), 7,78 - 7,91 (m, 1 H), 7,71 - 7,93 (m, 1 H), 7,36 - 7,98 (m, 1 H), 4,66 - 5,06 (m, 1 H), 4,25 - 4,55 (m, 1 H), 3,41 - 3,65 (m, 2 H), 3,32 (s, 4 H), 2,71 - 2,72 (m, 1 H), 2,57 - 2,70 (m, 6 H), 2,15 -	D

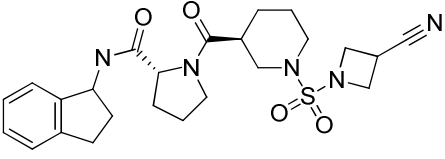
			2,31 (m, 1 H), 1,71 - 1,96 (m, 3 H), 1,06 - 1,47 (m, 3 H)	
437	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-fluorobenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 478,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,22 - 8,66 (m, 1 H), 7,22 - 7,30 (m, 2 H), 7,08 - 7,18 (m, 2 H), 4,17 - 4,48 (m, 3 H), 4,01 - 4,11 (m, 2 H), 3,88 - 3,99 (m, 2 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 3,34 - 3,70 (m, 4 H), 2,59 - 2,89 (m, 3 H), 2,03 - 2,32 (m, 1	A

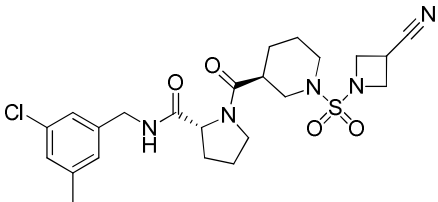
			H), 1,64 - 1,98 (m, 5 H), 1,34 - 1,56 (m, 2 H)	
438	 N-(3-clorobenzil)-1- (((3S)-1-((3-ciano-1- azetidini)sulfonil)-3- piperidini)carbonil)-D- prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 494,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,24 - 8,79 (m, 1 H), 7,20 - 7,38 (m, 3 H), 7,15 (d 1, J=7,40 Hz, 1 H), 4,13 - 4,35 (m, 3 H), 3,94 - 4,08 (m, 2 H), 3,81 - 3,93 (m, 2 H), 3,69 - 3,80 (m, 1 H), 3,22 - 3,64 (m, 4 H), 2,67 - 2,84 (m, 2 H), 2,51 - 2,66 (m, 1	A

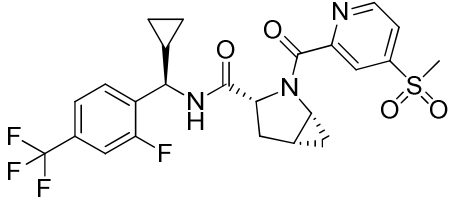
			H), 2,03 - 2,31 (m, 1 H), 1,60 - 1,96 (m, 5 H), 1,26 - 1,54 (m, 2 H)	
439	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-fluoro-3-metilbenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 492,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,17 - 8,61 (m, 1 H), 6,96 - 7,25 (m, 3 H), 4,18 - 4,51 (m, 3 H), 4,00 - 4,11 (m, 2 H), 3,86 - 4,00 (m, 2 H), 3,72 - 3,83 (m, 1 H), 3,41 - 3,70 (m, 4 H), 2,60 - 2,90 (m, 3 H), 2,16 - 2,34 (m, 3 H), 2,03 - 2,14 (m, 1	A

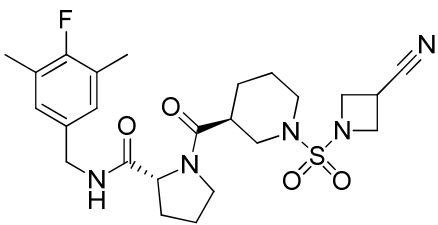
			H), 1,65 - 2,03 (m, 5 H), 1,32 - 1,59 (m, 2 H)	
440	 N-(2-cloro-5-fluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 512,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,39 (t 1, J=5,97 Hz, 1 H), 7,05 - 7,59 (m, 3 H), 4,21 - 4,59 (m, 3 H), 4,00 - 4,14 (m, 2 H), 3,85 - 4,00 (m, 2 H), 3,74 - 3,85 (m, 1 H), 3,37 - 3,73 (m, 4 H), 2,73 - 2,87 (m, 2 H), 2,61 - 2,71 (m, 1 H), 1,63 - 2,29 (m, 6	A

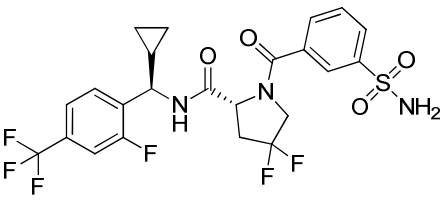
			H), 1,32 - 1,56 (m, 2 H)	
441	 N-((1R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 542,2 (M+H) ⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,19 (d, J=8,17 Hz, 1 H), 7,07 - 7,57 (m, 3 H), 5,23 - 5,24 (m, 1 H), 4,78 (d l, J=7,66 Hz, 1 H), 4,39 (dd, J=8,17, 3,50 Hz, 1 H), 3,70 - 4,11 (m, 5 H), 3,30 - 3,63 (m, 6 H), 3,24 - 4,17 (m, 1 H), 2,57 - 2,88 (m, 3 H),	A

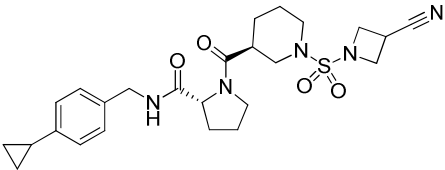
			1,72 - 2,27 (m, 6 H), 1,32 - 1,58 (m, 2 H)	
442	 (2R)-1-((S)-1-((3-cianoazetidina-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 486,2 (M+H) ⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,96 - 8,58 (m, 1 H), 7,03 - 7,32 (m, 4 H), 5,20 - 5,40 (m, 1 H), 4,20 - 4,48 (m, 1 H), 3,87 - 4,14 (m, 4 H), 3,42 - 3,85 (m, 5 H), 2,60 - 2,97 (m, 5 H), 1,67 - 2,44 (m, 8 H), 1,31 - 1,58 (m, 2 H)	A

443	 N-(3-cloro-5-metilbenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 508,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,23 - 8,66 (m, 1 H), 6,94 - 7,19 (m, 3 H), 5,50 - 5,51 (m, 1 H), 4,14 - 4,54 (m, 3 H), 3,99 - 4,09 (m, 2 H), 3,86 - 3,97 (m, 2 H), 3,74 - 3,84 (m, 1 H), 3,40 - 3,71 (m, 4 H), 3,32 - 3,39 (m, 1 H), 2,71 - 2,90 (m, 2 H), 2,60 - 2,71 (m, 1 H), 2,02 - 2,25 (m, 1 H), 1,63 - 1,99 (m, 5	A

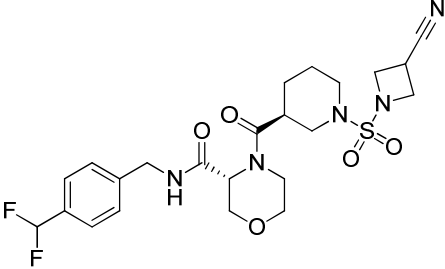
			H), 1,33 - 1,59 (m, 2 H)	
444	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(4-(metilsulfonil)picolinol)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 526,0 (M+H) ⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,77 - 9,05 (m, 1 H), 8,52 - 8,74 (m, 1 H), 8,12 - 8,25 (m, 1 H), 8,03 (ddd, J=13,88, 5,06, 1,82 Hz, 1 H), 7,55 - 7,75 (m, 3 H), 4,88 - 5,53 (m, 1 H), 4,14 - 4,65 (m, 1 H), 3,76 - 3,95 (m, 1 H), 3,40 (d,	C

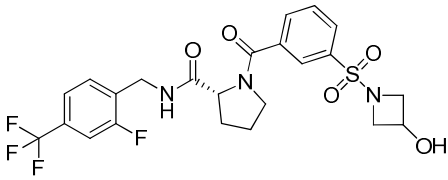
			J=5,97 Hz, 4 H), 2,52 - 2,78 (m, 2 H), 1,50 - 1,92 (m, 2 H), 0,43 - 1,25 (m, 4 H), -0,19 - 0,42 (m, 3 H)	
445	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-fluoro-3,5-dimetilbenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 506,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,15 - 8,56 (m, 1 H), 3,99 - 4,49 (m, 5 H), 3,86 - 3,97 (m, 2 H), 3,73 - 3,82 (m, 1 H), 3,40 - 3,72 (m, 4 H), 2,62 - 2,87 (m, 3 H), 2,18 (s, 7 H), 2,02 - 2,12 (m, 1 H), 1,85 - 1,98 (m, 3 H), 1,67 -	A

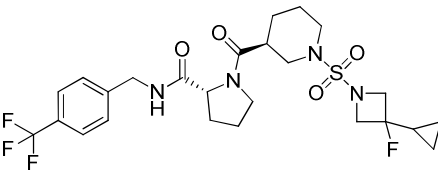
			1,84 (m, 3 H), 1,35 - 1,54 (m, 2 H)	
446	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4,4-difluoro-1-(3-sulfamoilbenzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 550,0 (M+H) ⁺	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,04 - 8,14 (m, 2 H), 7,69 - 7,76 (m, 1 H), 7,61 - 7,69 (m, 1 H), 7,54 (d l, J=6,12 Hz, 1 H), 7,38 - 7,50 (m, 2 H), 7,35 (d l, J=10,47 Hz, 1 H), 5,32 - 5,67 (m, 2 H), 5,00 (t l, J=8,19 Hz, 1 H), 4,56 (t l, J=7,93 Hz,	C

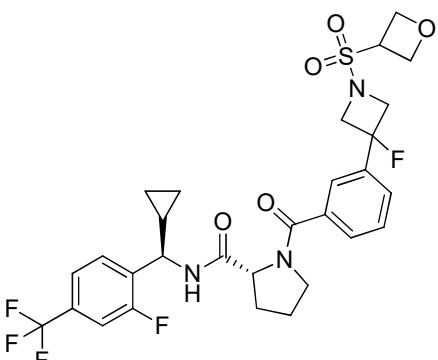
			1 H), 3,93 - 4,08 (m, 1 H), 3,72 - 3,85 (m, 1 H), 2,83 - 3,01 (m, 1 H), 2,51 - 2,68 (m, 1 H), 1,21 - 1,33 (m, 1 H), 0,49 - 0,66 (m, 2 H), 0,31 - 0,49 (m, 2 H)	
447	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-ciclopropilbenzil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 500,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,08 - 7,15 (m, 2 H), 6,99 - 7,06 (m, 2 H), 4,56 (d ld, J=7,79, 2,60 Hz, 1 H), 4,29 - 4,45 (m, 2 H), 3,99 - 4,14 (m, 4 H), 3,69 -	C

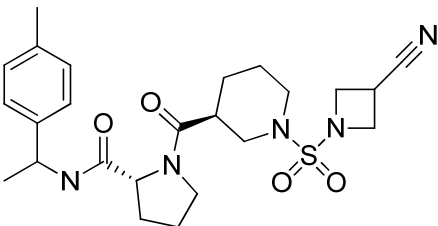
			3,78 (m, 2 H), 3,50 - 3,65 (m, 2 H), 3,39 - 3,47 (m, 1 H), 2,83 - 3,02 (m, 1 H), 2,65 - 2,83 (m, 2 H), 2,37 - 2,43 (m, 1 H), 2,16 - 2,22 (m, 1 H), 2,00 - 2,07 (m, 1 H), 1,86 - 1,95 (m, 3 H), 1,77 - 1,84 (m, 1 H), 1,40 - 1,71 (m, 3 H), 0,91 - 0,99 (m, 2 H), 0,62 - 0,72 (m, 2 H)	

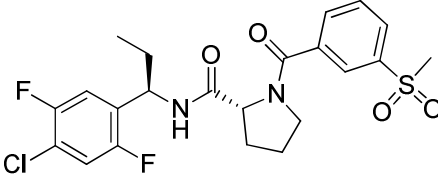
448	 (3R)-4-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(difluorometil)benzil)-3-morfolinacarboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 526,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,40 - 8,75 (m, 1 H), 7,52 (d 1, J=7,79 Hz, 2 H), 7,33 - 7,43 (m, 2 H), 6,87 - 7,16 (m, 1 H), 4,55 - 4,80 (m, 1 H), 4,30 - 4,45 (m, 3 H), 4,00 - 4,14 (m, 3 H), 3,87 - 3,98 (m, 2 H), 3,71 - 3,86 (m, 3 H), 3,50 - 3,68 (m, 1 H), 3,24 - 3,50 (m, 2 H), 2,69 - 2,98 (m, 3 H), 1,78 - 1,95 (m, 1 H), 1,64 -	B

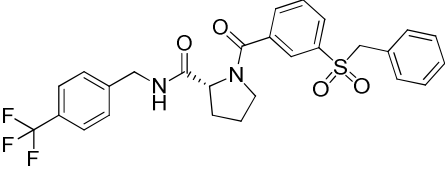
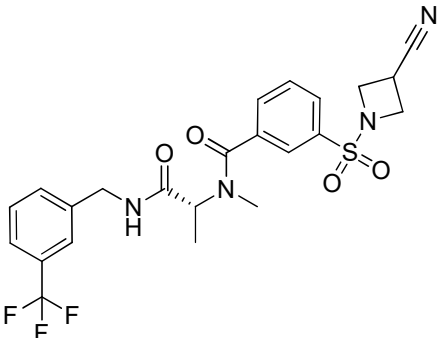
			1,76 (m, 1 H), 1,46 - 1,62 (m, 1 H), 1,31 - 1,46 (m, 1 H), 1,31 - 1,46 (m, 1 H)	
449	 N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-1-(3-((3-hidróxi-1-azetidínil)sulfonil)benz oil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 530,0 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,90-8,03 (m, 2H), 7,75-7,86 (m, 1H), 7,64-7,72 (m, 1H), 7,48-7,63 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 1H), 7,33 (d l, J=9,95 Hz, 1H), 7,22 (t l, J=5,60 Hz, 1H), 4,74 (dd, J=5,34, 7,20 Hz, 1H), 4,55-4,66 (m, 2H), 4,50 (quin, J=5,96 Hz, 1H),	B

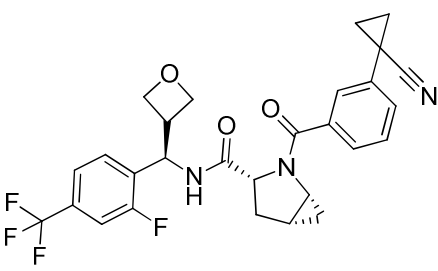
			4,31-4,38 (m, 1H), 4,00-4,12 (m, 2H), 3,57-3,68 (m, 2H), 3,45-3,54 (m, 2H), 2,35-2,47 (m, 1H), 2,03-2,22 (m, 2H), 1,86-1,99 (m, 1H)	
450	 Chiral 1-(((3S)-1-((3-ciclopropil-3-fluoro-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 561,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29-8,76 (m, 1H), 7,60-7,75 (m, 2H), 7,38-7,53 (m, 2H), 4,26-4,51 (m, 3H), 3,49-3,93 (m, 8H), 2,60-2,87 (m, 3H), 2,05-2,36 (m, 1H), 1,66-2,03 (m, 5H), 1,29-1,57 (m, 3H), 0,55-0,71 (m,	J

			2H), 0,36-0,55 (m, 2H)	
451	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(3-fluoro-1-(3-oxetanilsulfonil)-3-azetidinyloxy)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 628,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 7,36 – 7,80 (m, 7 H), 4,69 – 4,97 (m, 4 H), 4,09 – 4,65 (m, 6 H), 3,45 – 3,74 (m, 2 H), 2,24 – 2,38 (m, 1 H), 1,78 – 2,00 (m, 3 H), 1,21 – 1,36 (m, 1 H), 0,37 – 0,73 (m, 4 H).	W

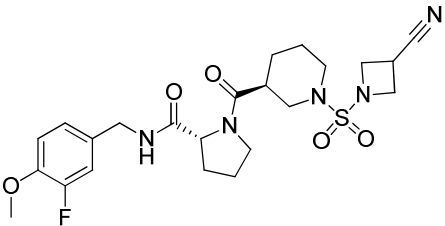
452	 (2R)-1-((S)-1-((3-cianoazetidin-1-yl)sulfonyl)piperidin-3-carbonyl)-N-(1-(p-tolil)etil)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 488,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,99 - 8,53 (m, 1 H), 7,03 - 7,24 (m, 4 H), 4,78 - 4,97 (m, 1 H), 4,25 - 4,47 (m, 1 H), 4,01 - 4,13 (m, 2 H), 3,71 - 4,00 (m, 4 H), 3,47 - 3,66 (m, 4 H), 2,62 - 2,90 (m, 3 H), 2,02 - 2,39 (m, 4 H), 1,63 - 1,98 (m, 6 H), 1,34 - 1,55 (m, 3 H)	A

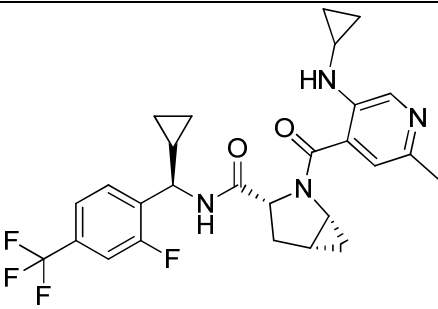
453	 N-((1R)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)propil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 485,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,20 - 8,50 (m, 1 H), 7,59 - 8,11 (m, 1 H), 7,51 - 8,12 (m, 4 H), 7,19 - 7,48 (m, 1 H), 4,56 - 5,02 (m, 1 H), 4,29 - 4,54 (m, 1 H), 3,41 - 3,64 (m, 2 H), 3,20 - 3,36 (m, 3 H), 2,15 - 2,33 (m, 1 H), 1,32 - 1,96 (m, 5 H), 0,44 - 0,96 (m, 3 H)	A

454	 1-(3-(benzilsulfonyl)benzoil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 531,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,42 - 8,73 (m, 1 H), 7,09 - 7,91 (m, 13 H), 4,56 - 4,79 (m, 2 H), 4,10 - 4,51 (m, 3 H), 3,35 - 3,68 (m, 1 H), 3,09 - 3,30 (m, 1 H), 2,16 - 2,35 (m, 1 H), 1,71 - 1,99 (m, 3 H)	C
455	 3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-N-metil-N-((1R)-1-metil-2-oxo-2-((3-(trifluorometil)benzil)amido)acetyl)benzamide	LCMS-ESI (POS.) m/z: 509,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,87 - 7,95 (m, 2 H), 7,52 - 7,72 (m, 3 H), 7,44 - 7,51 (m, 3 H), 7,09 (s, 1 H), 5,21	C

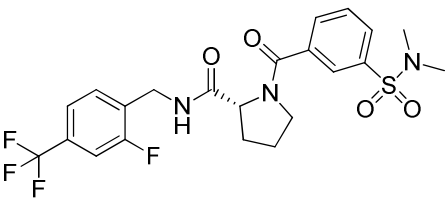
	(trifluorometil)benzil)amino)etil)benzamida		(d l, J=6,55 Hz, 1 H), 4,60 (d ld, J=15,02, 5,94 Hz, 1 H), 4,45 (dd, J=15,18, 5,71 Hz, 1 H), 4,13 (t, J=8,47 Hz, 2 H), 4,01 (s l, 2 H), 3,28 - 3,43 (m, 1 H), 2,89 - 3,07 (m, 3 H), 2,00 (s, 1 H), 1,71 - 1,94 (m, 1 H), 1,51 (d l, J=6,81 Hz, 3 H)	
456	 (1R,3R,5R)-2-(3-(1-cianociclopropil)benzoil)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)amino)etil)benzamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 528,2 (M+H)+	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ ppm 7,77 (q, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,69 - 7,74 (m, 1 H), 7,48 - 7,59	Q

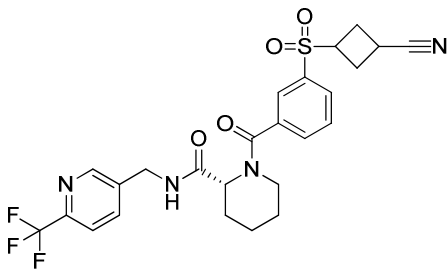
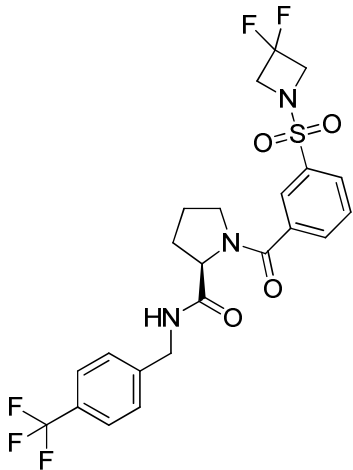
	(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	(m, 5 H), 5,65 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 4,99 (dd, J = 4,2, 11,4 Hz, 1 H), 4,61 – 4,70 (m, 2 H), 4,40 (t, J = 0,9, 12,5 Hz, 1 H), 3,50 – 3,61 (m, 1 H), 3,29 (dd, J = 2,7, 6,3 Hz, 1 H), 2,60 – 2,69 (m, 1 H), 2,05 (s, 1 H), 1,91 (dd, J = 4,2, 13,6 Hz, 1 H), 1,75 – 1,82 (m, 3 H), 1,51 – 1,63 (m, 2 H), 1,23 (td, J = 2,6, 5,3 Hz, 1 H), 0,84 –	

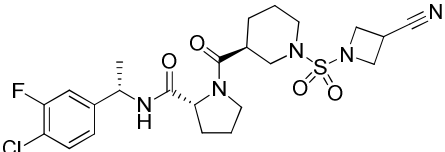
			0,91 (m, 1 H).	
457	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3-fluoro-4-metoxibenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 508,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 6,88 - 7,02 (m, 3 H), 4,59 (dd, J=8,04, 1,82 Hz, 1 H), 4,41 (dd, J=15,05, 6,49 Hz, 1 H), 4,27 (dd, J=15,05, 5,45 Hz, 1 H), 4,08 - 4,16 (m, 4 H), 3,88 - 3,91 (m, 3 H), 3,70 - 3,81 (m, 2 H), 3,54 - 3,64 (m, 2 H),	C

			3,40 - 3,48 (m, 1 H), 2,97 (dd, J=12,46, 11,16 Hz, 1 H), 2,67 - 2,81 (m, 2 H), 2,42 - 2,49 (m, 1 H), 2,15 - 2,31 (m, 1 H), 2,02 - 2,09 (m, 1 H), 1,79 - 1,98 (m, 3 H), 1,51 - 1,70 (m, 4 H)	
458	 (1R,3R,5R)-2-(5-(ciclopropilamino)-2-metil-4-piridinil)carbonil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)me	LCMS- APCI (POS.) m/z: 517,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Cloreto de metileno- d2) δ ppm 8,49 (s, 1 H), 7,46 - 7,56 (m, 2 H), 7,40 (d, J = 15,5 Hz, 2 H), 6,80 (d, J = 7,0 Hz, 1 H),	S

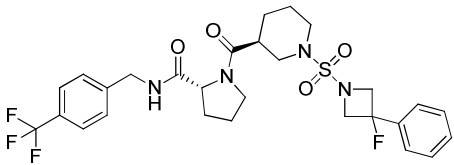
	til)-2- azabicyclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida		6,50 (s, 1 H), 5,03 (dd, J = 2,8, 11,2 Hz, 1 H), 4,53 (dd, J = 7,0, 9,0 Hz, 1 H), 3,12 (td, J = 2,6, 6,2 Hz, 1 H), 2,69 (s, 3 H), 2,48 – 2,61 (m, 2 H), 2,19 (dd, J = 2,8, 13,4 Hz, 1 H), 1,68 – 1,78 (m, 1 H), 1,25 – 1,35 (m, 1 H), 0,93 – 0,98 (m, 1 H), 0,85 – 0,93 (m, 2 H), 0,63 – 0,76 (m, 2 H), 0,59 (dddd, J = 3,1, 4,6, 6,4, 9,9 Hz, 3 H), 0,36 –	

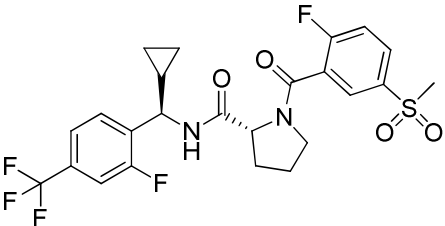
			0,51 (m, 2 H).	
459	 1-(3-(dimetilsulfonil)benzoil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 502,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,46 - 8,73 (m, 1 H), 7,90 (d, J=1,30 Hz, 7 H), 4,18 - 4,54 (m, 3 H), 3,44 - 3,65 (m, 2 H), 2,55 - 2,68 (m, 6 H), 2,21 - 2,33 (m, 1 H), 1,74 - 1,99 (m, 3 H)	A

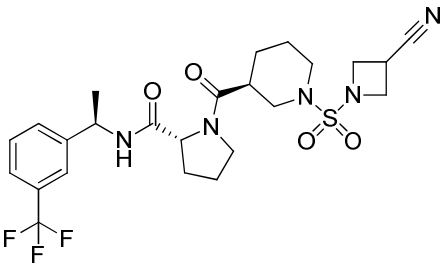
460	 (R)-1-(3-((3-cianociclobutil)sulfonyl)benzoyl)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 535,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,58-8,79 (m, 2H), 7,66-8,01 (m, 6H), 4,10-4,58 (m, 5H), 3,20-3,47 (m, 2H), 2,56-2,68 (m, 4H), 2,02-2,29 (m, 1H), 1,22-1,79 (m, 5H)	L
461	 1-(3-((3,3-difluoro-1-azetidini)sulfonyl)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (NEG.) m/z: 530,1 (M-H)	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,17 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,01 (ddt, J = 1,3, 7,7, 15,0 Hz, 2 H), 7,79 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,44 - 7,68 (m, 5 H), 4,56 - 4,73 (m, 2 H), 4,46 (d, J = 15,7 Hz,	Q

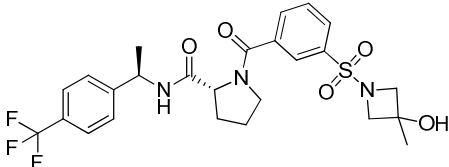
			1 H), 4,18 - 4,29 (m, 6 H), 3,67 (dt, J = 6,9, 10,3 Hz, 1 H), 3,53 (ddd, J = 4,4, 7,1, 10,1 Hz, 1 H), 2,30 - 2,48 (m, 1 H), 2,00 - 2,08 (m, 2 H), 1,32 (dd, J = 6,6, 8,6 Hz, 1 H).	
462	 N-((1S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 526,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,51 - 8,56* (m, 1 H), 8,28 (d, J=8,04 Hz, 1 H), 7,51 (t, J=8,04 Hz, 1 H), 7,33 - 7,41 (m, 1 H), 7,14 - 7,21 (m, 1 H), 4,81 - 4,96 (m, 1	C

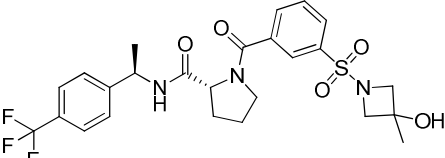
			H), 4,42* (d l, J=8,69 Hz, 1 H), 4,25 - 4,32 (m, 1 H), 4,00 - 4,08 (m, 2 H), 3,89 - 3,96 (m, 2 H), 3,79 (ddd, J=14,89, 8,79, 6,42 Hz, 1 H), 3,49 - 3,64 (m, 3 H), 3,43 (m, 1 H), 2,72 - 2,87 (m, 2 H), 2,59 - 2,68 (m, 1 H), 2,14 - 2,28* (m, 1 H), 2,02 - 2,10* (m, 1 H), 1,92 - 1,99 (m, 1 H), 1,65 - 1,92 (m, 5 H), 1,37 -	

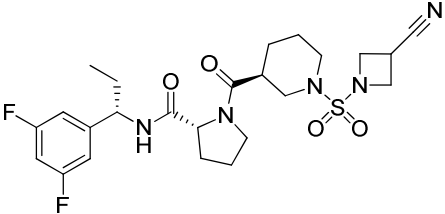
			1,53 (m, 2 H), 1,29 - 1,37 (m, 3 H). 0 espectro aparece como mistura 2:1 de rotâmeros, *denota picos de rotâmeros mínimos resolvidos.	
463	 1-(((3S)-1-((3-fluoro-3-phenyl-1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 597,4 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,31-8,78 (m, 1H), 7,33-7,80 (m, 9H), 4,18-4,52 (m, 7H), 3,51-3,74 (m, 4H), 2,76-2,97 (m, 2H), 2,60-2,73 (m, 1H), 2,02-2,39 (m, 1H), 1,67-2,02 (m, 5H), 1,37-1,58 (m, 2H)	J

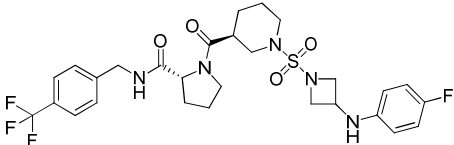
464	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-fluoro-5-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 531,0 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,74 (d, J=7,40 Hz, 1 H), 7,46 - 8,16 (m, 6 H), 4,52 - 4,67 (m, 1 H), 4,12 - 4,32 (m, 1 H), 3,50 - 3,64 (m, 1 H), 3,24 - 3,38 (m, 4 H), 2,15 - 2,28 (m, 1 H), 1,66 - 1,88 (m, 3 H), 0,84 - 1,24 (m, 1 H), - 0,11 - 0,64 (m, 4 H)	C

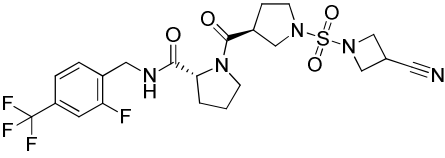
465	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 542,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,34 - 7,55 (m, 5 H), 5,03 (quin, J=7,07 Hz, 1 H), 4,56 (dd, J=8,04, 2,08 Hz, 1 H), 4,06 - 4,15 (m, 4 H), 3,74 - 3,80 (m, 2 H), 3,71 (d l, J=12,85 Hz, 1 H), 3,53 - 3,64 (m, 2 H), 3,43 (tt, J=8,68, 6,50 Hz, 1 H), 3,00 (dd, J=12,59, 11,16 Hz, 1 H), 2,67 - 2,83 (m, 2 H), 2,28 - 2,41 (m, 1	A

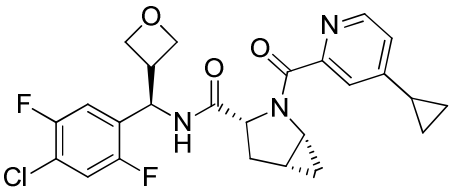
			H), 2,09 - 2,22 (m, 1 H), 1,96 - 2,06 (m, 2 H), 1,75 - 1,92 (m, 2 H), 1,57 - 1,71 (m, 2 H), 1,44 (d, J=7,01 Hz, 3 H)	
466	 1-(3-((3-hidróxi-3-metil-1-azetidínil)sulfonil)benzoyl)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 540,2 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ 7,39-8,06 (m, 8H), 7,04-7,18 (m, 1H), 4,84-5,21 (m, 1H), 4,33-4,76 (m, 1H), 3,95-4,26 (m, 3H), 3,72-3,80 (m, 2H), 3,36-3,72 (m, 4H), 2,25-2,42 (m, 1H), 2,08-2,19 (m, 2H), 1,83-1,97 (m,	C

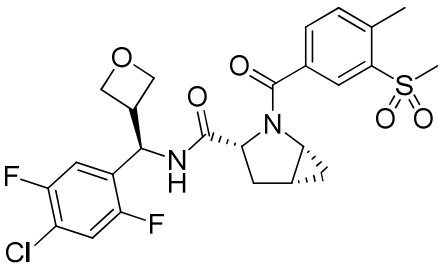
			1H), 1,51-1,56 (m, 3H), 1,24-1,34 (m, 1H)	
467	 1-(((3S)-1-((3-(trifluorometil)-3-fenil-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 587,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,57 (d, J=8,04 Hz, 2 H), 7,28 - 7,43 (m, 2 H), 7,14 - 7,26 (m, 1 H), 4,37 - 4,58 (m, 3 H), 3,94 - 4,20 (m, 4 H), 3,50 - 3,76 (m, 4 H), 3,02 (dd, J=12,46, 10,12 Hz, 1 H), 2,79 - 2,92 (m, 1 H), 2,71 (qd,	M

			J=6,79, 3,76 Hz, 1 H), 2,30 - 2,45 (m, 1 H), 2,13 - 2,27 (m, 1 H), 1,74 - 2,10 (m, 5 H), 1,47 - 1,71 (m, 5 H), 1,19 - 1,36 (m, 2 H)	
468	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-1-(3,5-difluorofenil)propil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 524,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,13 (d, J=8,30 Hz, 1 H), 6,96 - 7,11 (m, 3 H), 4,62 - 4,80 (m, 1 H), 4,29 - 4,48 (m, 1 H), 3,89 - 4,09 (m, 4 H), 3,74 - 3,85 (m, 2 H), 3,57 (d l, J=6,88 Hz, 2	A

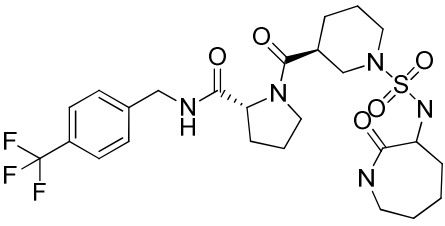
			H), 2,80 (d l, J=11,55 Hz, 3 H), 1,21 - 2,15 (m, 11 H), 0,75 - 0,91 (m, 3 H)	
469	 1-(((3S)-1-((3-((4-fluorophenyl)amino)-1-azetidinyl)sulfonyl)-3-piperidinyl)carbonyl)-N-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 612,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27-8,76 (m, 1H), 7,61-7,73 (m, 2H), 7,38- 7,50 (m, 2H), 6,87-7,00 (m, 2H), 6,45- 6,58 (m, 2H), 6,17-6,28 (m, 1H), 4,25- 4,52 (m, 3H), 4,04-4,20 (m, 3H), 3,50- 3,71 (m, 6H), 2,71-2,90 (m, 2H), 2,60- 2,71 (m, 1H), 2,03-2,38 (m, 1H), 1,67- 2,00 (m, 5H),	J

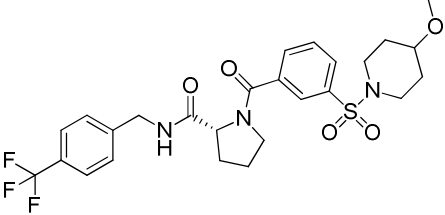
			1,36-1,57 (m, 2H)	
470	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-pirrolidínil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 532,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,42-7,52 (m, 1H), 7,29-7,42 (m, 3H), 4,59 (dd, J=2,33, 8,14 Hz, 1H), 4,45-4,55 (m, 2H), 4,10-4,23 (m, 4H), 3,38-3,67 (m, 7H), 3,23 (quin, J=6,92 Hz, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,14-2,25 (m, 2H), 2,00-2,12 (m, 2H), 1,85-1,99 (m, 1H)	M

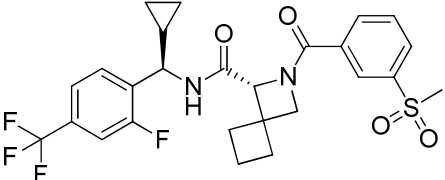
471	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((4-ciclopropil-2-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 488,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm 8,50 (dd, J = 0,9, 5,1 Hz, 1 H), 7,50 (dd, 1 H), 7,36 – 7,47 (m, 2 H), 7,27 (dd, J = 6,3, 9,4 Hz, 1 H), 5,57 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 4,91 – 5,00 (m, 1 H), 4,84 (dd, J = 6,5, 7,7 Hz, 1 H), 4,67 (dd, J = 6,4, 7,8 Hz, 1 H), 4,60 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,38 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,45 – 3,56 (m, 1 H), 3,27 (td, J = 2,6, 6,2 Hz,	Q

			1 H), 2,66 (td, J = 6,6, 12,7 Hz, 1 H), 2,12 - 2,22 (m, 1 H), 1,89 (dd, J = 4,1, 13,6 Hz, 1 H), 1,72 - 1,85 (m, 1 H), 1,23 (td, J = 2,6, 5,3 Hz, 1 H), 0,97 - 1,13 (m, 4 H), 0,85 (dt, J = 5,8, 8,7 Hz, 1 H).	
472	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-2-(4-metil-3-(metilsulfonyl)benzoil)-2-	LCMS-APCI (POS.) m/z: 539,1 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,65 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,89 - 7,95 (m, 1 H), 7,66 (dd, J = 6,2, 9,4 Hz, 1 H), 7,59	Q

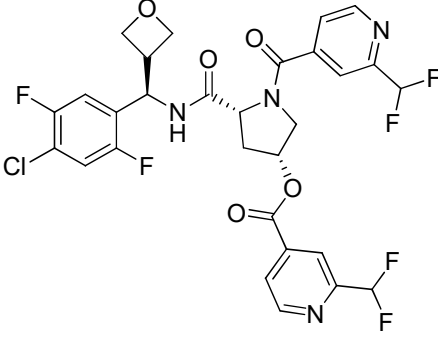
	azabicyclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida		(d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 6,2, 9,7 Hz, 1 H), 5,41 (t, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,88 (dd, J = 3,8, 11,4 Hz, 1 H), 4,62 (dd, J = 6,4, 7,7 Hz, 1 H), 4,51 (dd, J = 6,2, 7,8 Hz, 1 H), 4,36 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 4,19 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 3,27 (s, 4 H), 2,70 (s, 3 H), 2,52 - 2,58 (m, 1 H), 1,70 (dd, J = 3,9, 13,4 Hz, 2 H), 1,16 (ddd, J = 2,0, 4,7, 7,5 Hz, 1 H),	

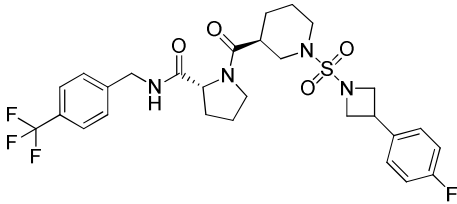
			0,79 (dt, J = 5,3, 9,6 Hz, 1 H).	
473	 (2R)-1-((3S)-1-(N-(2-oxoazepan-3-yl)sulfamoyl)piperidin-3-carbonyl)-N-(4-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide	LCMS-ESI (POS.) m/z: 574,4 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29-8,77 (m, 1H), 7,61-7,98 (m, 3H), 7,37-7,55 (m, 2H), 6,73-7,06 (m, 1H), 4,24-4,50 (m, 3H), 3,83-4,01 (m, 1H), 3,42-3,72 (m, 4H), 3,01-3,19 (m, 2H), 2,55-2,78 (m, 3H), 1,11-2,36 (m, 14H)	J

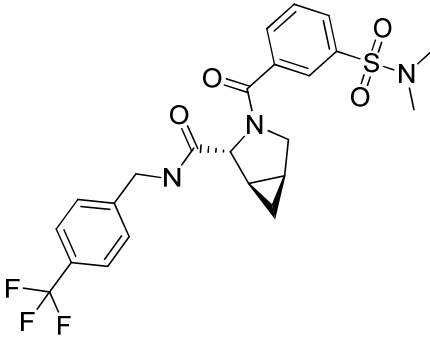
474	 1-(3-((4-metóxi-1-piperidinil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 554,2 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,91 (s, 1 H), 7,85 (d, J=7,93 Hz, 1 H), 7,73 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,54 - 7,66 (m, 3 H), 7,42 (d, J=8,03 Hz, 2 H), 7,28 - 7,35 (m, 1 H), 4,76 (dd, J=7,31, 5,08 Hz, 1 H), 4,55 (d, J=5,96 Hz, 2 H), 3,60 (dt, J=10,33, 6,68 Hz, 1 H), 3,46 (dt, J=10,06, 6,40 Hz, 1 H), 3,38 (s, 1 H), 3,24 - 3,32 (m, 4	B

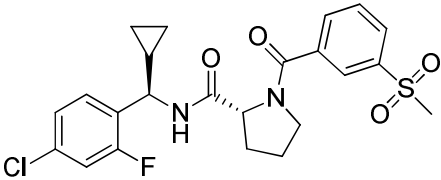
			H), 3,10 - 3,21 (m, 2 H), 2,96 - 3,09 (m, 2 H), 2,33 - 2,57 (m, 1 H), 2,14 (d l, J=5,23 Hz, 2 H), 2,00 - 2,01 (m, 1 H), 1,85 - 1,91 (m, 3 H), 1,66 - 1,82 (m, 2 H)	
475	 (1R)-N-((R)- ciclopropil(2-fluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-2-(3- (metilsulfonil)benzoil)- 2-azaespiro[3.3]heptano- 1-carboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 539,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 8,17 - 8,37 (m, 1 H), 7,91 - 8,17 (m, 2 H), 7,60 - 7,83 (m, 1 H), 7,44 - 7,57 (m, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 1	C

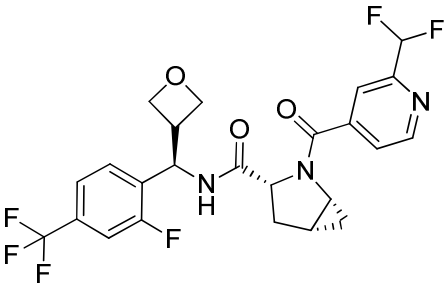
			H), 7,01 - 7,24 (m, 1 H), 4,72 - 4,79 (m, 1 H), 4,48 - 4,71 (m, 1 H), 4,28 - 4,48 (m, 1 H), 4,10 - 4,28 (m, 1 H), 2,91 - 3,25 (m, 3 H), 2,27 - 2,60 (m, 2 H), 2,09 - 2,25 (m, 1 H), 1,98 - 2,08 (m, 1 H), 1,89 - 1,97 (m, 1 H), 1,76 - 1,89 (m, 1 H), 1,20 - 1,34 (m, 1 H), 0,61 - 0,74 (m, 1 H), 0,53 - 0,61 (m, 1	

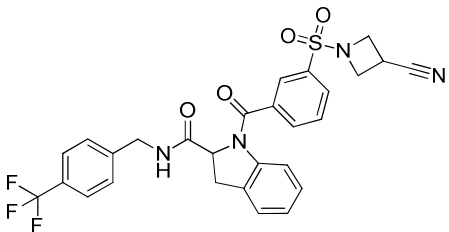
			H), 0,26 - 0,52 (m, 2 H)	
476	 2-(difluorometil)-4-piridinacarboxilato de ((3R,5R)-5-(((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)carbamoil)-1-((2-(difluorometil)-4-piridinil)carbonil)-3-pirrolidinila	LCMS-APCI (POS.) m/z: 657,1 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,79 (d, J = 3,2, 5,1 Hz, 1 H), 8,75 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,49 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,75 - 7,79 (m, 2 H), 7,71 (ddd, J = 1,4, 5,1, 9,1 Hz, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 1 H), 7,15 (td, J = 2,6, 6,3, 7,1 Hz, 2 H), 6,86 - 7,11	U

			(m, 3 H), 5,50 – 5,57 (m, 1 H), 5,17 (dd, J = 8,2, 9,7 Hz, 1 H), 4,53 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 4,26 – 4,41 (m, 3 H), 3,87 – 3,96 (m, 3 H), 3,82 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 3,00 – 3,12 (m, 1 H), 2,81 (ddd, J = 4,5, 9,3, 14,1 Hz, 1 H), 2,28 (d, J = 14,4 Hz, 1 H).	
477	 1-(((3S)-1-((3-(4-fluorophenyl)-1-azetidinyl)sulfonyl)-3-azetidinyl)amino)-3-(trifluoromethyl)benzyl	LCMS- ESI (POS.) m/z: 597,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,26-8,76 (m, 1H), 7,60-7,73 (m, 2H), 7,34- 7,51 (m, 4H),	J

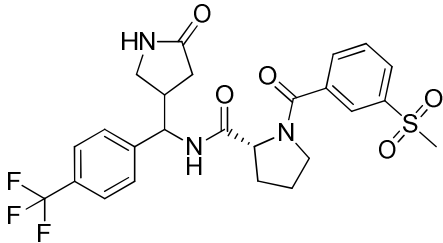
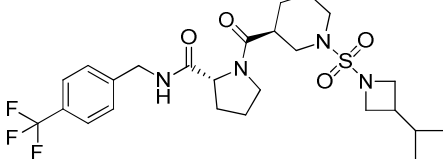
	piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida		7,11-7,26 (m, 2H), 4,22-4,52 (m, 3H), 4,08-4,22 (m, 2H), 3,76-3,92 (m, 3H), 3,41-3,71 (m, 4H), 2,70-2,90 (m, 2H), 2,59-2,70 (m, 1H), 2,02-2,40 (m, 1H), 1,65-2,02 (m, 5H), 1,33-1,59 (m, 2H)	
478	 (1R,2R,5S)-3-(3-(dimetilsulfamoyl)benzoyl)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 496,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,55 - 8,88 (m, 1 H), 7,22 - 7,92 (m, 8 H), 4,70 - 4,75 (m, 1 H), 4,67 - 4,79 (m, 1 H), 4,19 - 4,53 (m, 2 H), 3,81 - 3,95 (m, 1	C

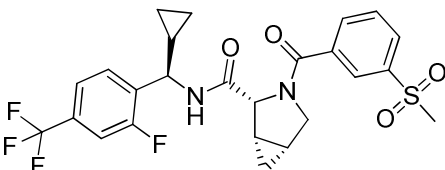
			H), 3,31 - 3,64 (m, 1 H), 2,56 - 2,69 (m, 6 H), 1,57 - 1,76 (m, 2 H), 0,22 - 0,87 (m, 2 H)	
479	 N-((R)-(4-cloro-2-fluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 479,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,40 - 8,65 (m, 1 H), 7,63 - 8,08 (m, 4 H), 7,24 - 7,52 (m, 3 H), 4,14 - 4,59 (m, 2 H), 3,39 - 3,62 (m, 2 H), 3,24 - 3,29 (m, 3 H), 2,13 - 2,26 (m, 1 H), 1,65 - 1,89 (m, 3 H), 0,85 - 1,23 (m, 1	A

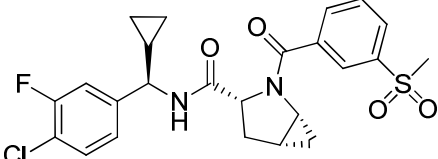
			H), -0,08 - 0,58 (m, 4 H)	
480	 (1R,3R,5R)-2-((2-(difluorometil)-4-piridinil)carbonil)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 514,1 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,69 (d, J = 0,7, 5,0 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 0,9, 1,7, 5,0 Hz, 1 H), 7,35 - 7,47 (m, 3 H), 6,70 (t, J = 55,1 Hz, 1 H), 5,54 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 4,87 (dd, J = 4,1, 11,4 Hz, 1 H), 4,71 - 4,78 (m, 6 H), 4,50 -	A

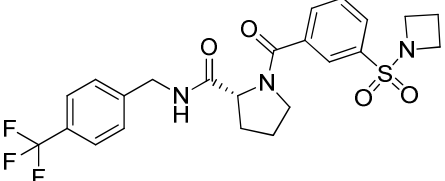
			4,58 (m, 2 H), 4,28 (t, 1 H), 3,40 - 3,50 (m, 1 H), 3,17 (ddd, J = 2,6, 5,9, 6,6 Hz, 1 H), 2,50 - 2,60 (m, 1 H), 1,79 (dd, 1 H), 1,65 - 1,72 (m, 1 H), 1,13 (tt, J = 2,6, 5,4 Hz, 1 H), 0,75 (ddd, J = 4,8, 5,9, 8,5 Hz, 1 H).	
481	 (2R)-1-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-2,3-di-hidro-1H-indol-2-carboxamida, (2S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil	LCMS-ESI (POS.) m/z: 569,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,87 - 8,09 (m, 3 H), 7,87 (s, 1 H), 7,77 - 7,84 (m, 1 H), 7,71 (d, J=7,66 Hz, 1 H), 7,60 -	I

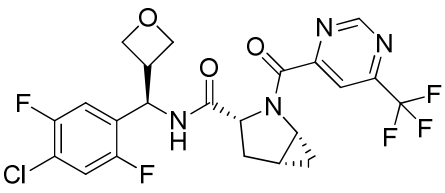
	((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-2,3-di-hidro-1H-indol-2-carboxamida		7,67 (m, 2 H), 7,56 (d l, J=7,66 Hz, 1 H), 7,44 (s l, 1 H), 7,36 (d l, J=7,27 Hz, 1 H), 7,21 - 7,31 (m, 2 H), 7,15 - 7,21 (m, 1 H), 7,07 - 7,15 (m, 1 H), 6,88 - 7,07 (m, 1 H), 4,27 (s l, 1 H), 4,08 (d l, J=5,06 Hz, 1 H), 3,94 - 4,04 (m, 2 H), 3,80 - 3,93 (m, 2 H), 3,05 (s, 1 H)	

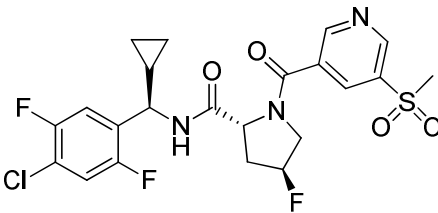
482	 Diastereoisômero #2 - (1R, 3R, 5R)-N-((2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(5-oxopirrolidin-3-il)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 538,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,32-8,72 (m, 1H), 7,37-8,12 (m, 9H), 4,56-5,05 (m, 1H), 4,31-4,56 (m, 1H), 3,41-3,65 (m, 2H), 3,23-3,30 (m, 3H), 2,93-3,01 (m, 1H), 2,73-2,93 (m, 1H), 2,53-2,69 (m, 1H), 2,11-2,27 (m, 2H), 1,55-1,92 (m, 4H)	A
483	 1-(((3S)-1-((3-ciclobutil-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 557,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,28-8,81 (m, 1H), 7,61-7,74 (m, 2H), 7,37-7,52 (m, 2H), 4,24-4,52 (m, 3H), 3,71-3,87 (m, 2H),	J

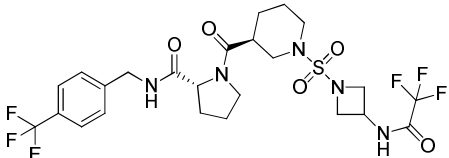
			3,42-3,71 (m, 7H), 2,58-2,83 (m, 4H), 2,06-2,35 (m, 1H), 1,59-2,04 (m, 11H), 1,30-1,54 (m, 2H)	
484	 (1S,2R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-3-(3-(metilsulfonil)benzoil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 525,0 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,89 - 8,14 (m, 2 H), 7,73 - 7,85 (m, 1 H), 7,56 - 7,71 (m, 1 H), 7,29 - 7,52 (m, 3 H), 5,93 - 6,60 (m, 1 H), 4,69 (d, J=5,60 Hz, 1 H), 4,50 - 4,63 (m, 1 H), 3,49 - 4,13 (m, 2 H), 2,97 - 3,18 (m, 3	C

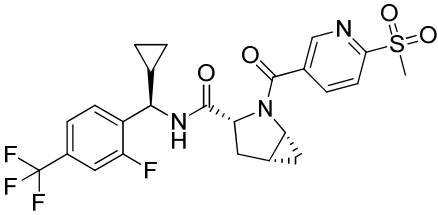
			H), 1,92 - 2,09 (m, 1 H), 1,68 - 1,80 (m, 1 H), 1,14 - 1,32 (m, 1 H), 0,35 - 1,02 (m, 6 H)	
485	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 491,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,30 - 8,68 (m, 1 H), 7,86 - 8,21 (m, 3 H), 7,64 - 7,83 (m, 1 H), 7,48 - 7,59 (m, 1 H), 7,33 - 7,43 (m, 1 H), 7,17 - 7,30 (m, 1 H), 4,63 - 4,97 (m, 1 H), 4,17 - 4,28 (m, 1 H), 3,20 - 3,30 (m, 4 H), 2,55 -	C

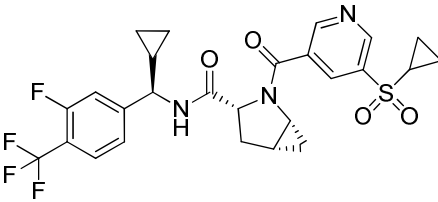
			2,69 (m, 1 H), 1,65 - 1,97 (m, 2 H), 1,02 - 1,29 (m, 2 H), 0,68 - 0,81 (m, 1 H), -0,36 - 0,53 (m, 4 H)	
486	 1-(3-(1-azetidinilsulfonil)benzyl)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 496,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,44 - 8,75 (m, 1 H), 7,07 - 7,98 (m, 8 H), 4,17 - 4,55 (m, 3 H), 3,69 (t, J=7,79 Hz, 4 H), 3,17 (d, J=6,36 Hz, 1 H), 2,62 - 2,68 (m, 1 H), 2,24 - 2,32 (m, 1 H), 2,01 - 2,02 (m, 1 H), 1,81 - 2,04 (m, 5	C

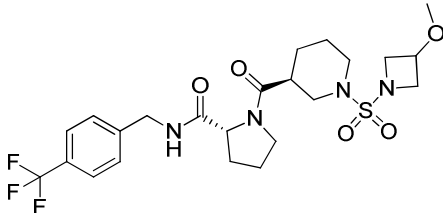
			H), 0,94 - 1,07 (m, 10 H)	
487	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((6-(trifluorometil)-4-pirimidinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 517,1 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,51 (d, J = 1,3, 80,7 Hz, 1 H), 8,61 (d, J = 8,3, 55,4 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 1,3, 17,1 Hz, 1 H), 7,65 (ddd, J = 6,2, 9,5, 15,8 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 6,4, 9,8, 62,4 Hz, 1 H), 5,37 - 5,47 (m, 1 H), 4,83 - 5,18 (m, 1 H), 4,58 (dt,	Q

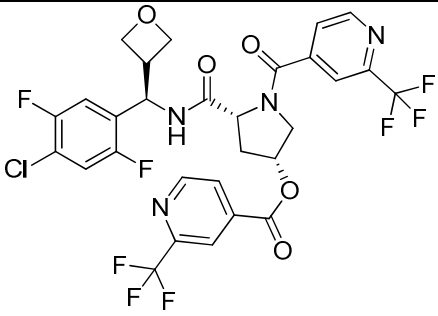
			J = 7,3, 49,2 Hz, 1 H), 4,18 - 4,45 (m, 2 H), 3,78 - 3,88 (m, 1 H), 1,58 - 1,89 (m, 2 H), 1,08 - 1,14 (m, 1 H), 0,60 - 0,84 (m, 1 H).	
488	 (4S)-N-((R)-(4-chloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-4-fluoro-1-(5-(metilsulfonyl)-3-piridinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 516,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,20 (d, J=2,08 Hz, 1 H), 9,06 (d, J=1,82 Hz, 1 H), 8,59 - 8,83 (m, 1 H), 8,41 (t, J=1,95 Hz, 1 H), 7,30 - 7,67 (m, 2 H), 5,20 - 5,46 (m, 1 H), 3,95 - 4,74 (m, 3	C

			H), 3,74 (s l, 2 H), 3,37 - 3,45 (m, 3 H), 1,82 - 2,16 (m, 1 H), 0,81 - 1,32 (m, 1 H), -0,35 - 0,73 (m, 4 H)	
489	 1-(((3S)-1-((3- ((trifluoroacetyl)amino) -1-azetidinil)sulfonil)- 3-piperidinil)carbonil)- N-(4- (trifluorometil)benzil)- D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 614,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,29-8,79 (m, 1H), 7,62-7,76 (m, 2H), 7,40- 7,51 (m, 2H), 4,27-4,60 (m, 4H), 3,82- 4,06 (m, 4H), 3,51-3,75 (m, 5H), 2,70- 2,91 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,02- 2,37 (m, 1H), 1,68-2,02 (m, 5H), 1,33- 1,58 (m, 2H)	J

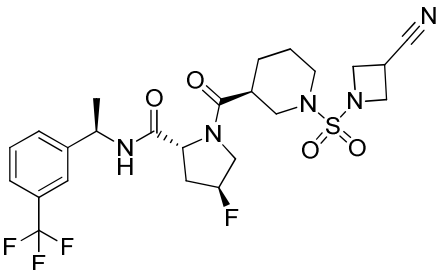
490	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((6-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 526,0 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,50 - 9,03 (m, 2 H), 8,11 - 8,25 (m, 1 H), 7,98 - 8,10 (m, 1 H), 7,53 - 7,75 (m, 3 H), 4,90 - 5,53 (m, 1 H), 4,14 - 4,68 (m, 1 H), 3,78 - 3,99 (m, 1 H), 3,40 (d, J=5,71 Hz, 3 H), 2,54 - 2,80 (m, 1 H), 1,50 - 1,90 (m, 2 H), -0,17 - 1,24 (m, 7 H)	C

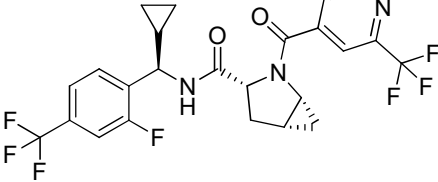
491	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-(ciclopropilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 552,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 9,19 - 9,32 (m, 2 H), 8,55 - 8,65 (m, 1 H), 7,57 - 7,66 (m, 1 H), 7,33 - 7,41 (m, 1 H), 7,18 - 7,28 (m, 2 H), 5,11 - 5,24 (m, 1 H), 4,31 - 4,45 (m, 1 H), 3,27 - 3,35 (m, 1 H), 2,53 - 2,66 (m, 2 H), 2,37 - 2,50 (m, 1 H), 1,82 - 1,90 (m, 1 H), 1,42 - 1,54 (m, 2 H), 1,10 - 1,30 (m, 4	H

			H), 0,95 - 1,02 (m, 1 H), 0,56 - 0,72 (m, 2 H), 0,38 - 0,50 (m, 2 H)	
492	 1-(((3S)-1-((3-metóxi-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 533,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,72* (t, J=5,77 Hz, 1 H), 8,36 (t, J=5,97 Hz, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 2 H), 7,45 (d, J=7,98 Hz, 2 H), 4,28 - 4,49 (m, 3 H), 4,16 (quin, J=5,61 Hz, 1 H), 3,90 - 3,97 (m, 2 H), 3,33 - 3,67 (m, 6 H), 3,19 (s, 3 H), 2,69 -	M

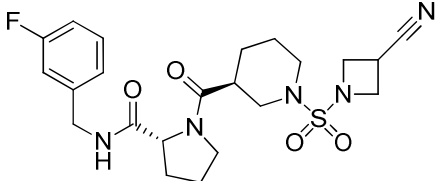
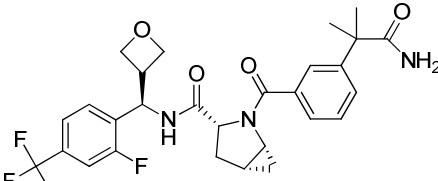
			2,84 (m, 2 H), 2,62 - 2,69 (m, 1 H), 2,27 - 2,35* (m, 1 H), 2,18 - 2,26* (m, 1 H), 2,06 - 2,14 (m, 1 H), 1,67 - 2,00 (m, 5 H), 1,33 - 1,55 (m, 2 H). 0 espectro aparece como mistura 2:1 de rotâmeros, *denota picos de rotâmeros mínimos resolvidos.	
493	 2-(trifluorometil)-4-piridinacarboxilato de	LCMS-APCI (POS.) m/z: 693,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,90 (q, J = 5,1 Hz, 2 H), 8,52 (d, J = 8,1 Hz, 1 H),	T

	(3R,5R)-5-(((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)carbamoil)-1-((2-(trifluorometil)-4-piridinil)carbonil)-3-pirrolidinila		7,98 – 8,04 (m, 1 H), 7,86 – 7,89 (m, 1 H), 7,77 (ddd, J = 1,4, 4,9, 10,5 Hz, 2 H), 7,06 – 7,15 (m, 2 H), 5,57 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 5,09 – 5,20 (m, 1 H), 4,57 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,31 (ddd, J = 6,1, 7,7, 14,1 Hz, 2 H), 3,87 – 3,96 (m, 3 H), 3,77 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 3,06 (p, J = 7,1 Hz, 1 H), 2,81 (ddd, J = 4,4, 9,4, 14,3 Hz, 1	

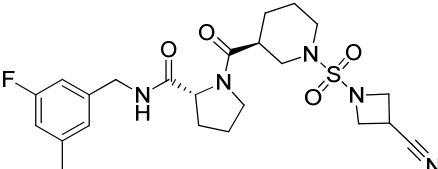
			H), 2,27 - 2,36 (m, 1 H).	
494	 (2R,4S)-1-((S)-1-((3-cianoazetidin-1-yl)sulfonyl)piperidin-3-carbonyl)-4-fluoro-N-((R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 560,2 (M+H) ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,44 - 8,90 (m, 1 H), 7,51 - 7,65 (m, 4 H), 5,17 - 5,45 (m, 1 H), 4,89 - 5,08 (m, 1 H), 4,36 - 4,68 (m, 1 H), 4,03 - 4,12 (m, 2 H), 3,85 - 4,00 (m, 3 H), 3,65 - 3,85 (m, 2 H), 3,54 (d l, J=8,82 Hz, 2 H), 2,72 - 2,89 (m, 2	C

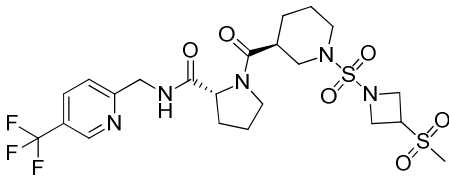
			H), 2,57 - 2,71 (m, 1 H), 2,34 - 2,46 (m, 1 H), 1,67 - 2,09 (m, 3 H), 1,30 - 1,56 (m, 5 H)	
495	 (1R,3R,5R)-N-((R)- ciclopropil(2-fluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-2-((2- (trifluorometil)-4- piridinil)carbonil)-2- azabicclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 516,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,94 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 8,65 (d, J = 7,5, 94,9 Hz, 2 H), 7,99 (t, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,54 - 7,77 (m, 5 H), 4,94 (dd, J = 3,5, 11,4 Hz, 1 H), 4,53 - 4,69 (m, 2 H), 4,35 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 4,12 (t, J =	Q

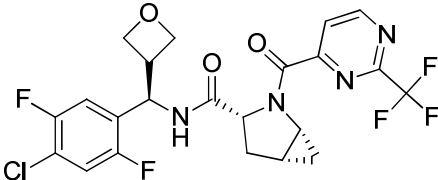
			8,3 Hz, 1 H), 3,71 – 3,81 (m, 1 H), 3,28 (td, J = 2,8, 6,2 Hz, 1 H), 2,56 – 2,64 (m, 1 H), 1,57 – 1,78 (m, 3 H), 1,19 (dt, J = 4,9, 8,9 Hz, 2 H), 0,85 – 0,95 (m, 1 H), 0,66 – 0,78 (m, 2 H), 0,52 – 0,62 (m, 1 H), 0,46 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 0,21 – 0,39 (m, 3 H), - 0,29 – 0,00 (m, 2 H).	

496	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3-fluorobenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 478,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,25 - 8,69 (m, 1 H), 7,30 - 7,42 (m, 1 H), 6,96 - 7,14 (m, 3 H), 3,87 - 4,50 (m, 6 H), 3,75 - 3,82 (m, 1 H), 3,42 - 3,69 (m, 5 H), 2,60 - 2,89 (m, 3 H), 2,06 - 2,34 (m, 1 H), 1,66 - 2,02 (m, 5 H), 1,35 - 1,60 (m, 2 H)	A
497	 (1R,3R,5R)-2-(3-(1-amino-2-metil-1-oxo-2-propanil)benzoil)-N-(3-fluorobenzil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 548,2 (M+H)⁺	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 7,88 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,65 (dt, J = 1,4, 7,5 Hz,	V

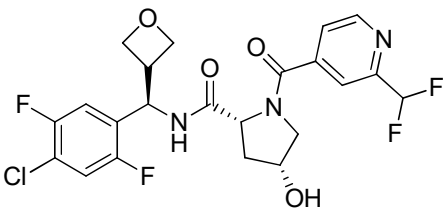
	((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida		1 H), 7,56 – 7,59 (m, 1 H), 7,51 – 7,56 (m, 2 H), 7,44 – 7,50 (m, 2 H), 5,65 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,99 (dd, J = 4,2, 11,4 Hz, 1 H), 4,83 – 4,86 (m, 1 H), 4,60 – 4,70 (m, 2 H), 4,40 (t, J = 0,9, 12,5 Hz, 1 H), 3,51 – 3,61 (m, 1 H), 2,57 – 2,68 (m, 1 H), 1,91 (dd, J = 4,2, 13,5 Hz, 1 H), 1,72 – 1,80 (m, 1 H), 1,60 (d, J = 4,1 Hz, 7 H), 1,22 (td,	

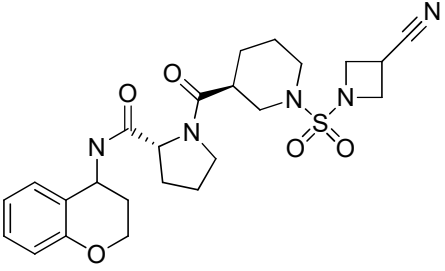
			J = 2,6, 5,3 Hz, 1 H), 0,84 - 0,91 (m, 1 H).	
498	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-N-(3-fluoro-5-metilbenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 492,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,22 - 8,65 (m, 1 H), 6,79 - 6,93 (m, 3 H), 4,16 - 4,52 (m, 3 H), 3,98 - 4,09 (m, 2 H), 3,86 - 3,97 (m, 2 H), 3,73 - 3,83 (m, 1 H), 3,36 - 3,70 (m, 4 H), 2,70 - 2,87 (m, 2 H), 2,61 - 2,69 (m, 1 H), 2,05 - 2,33 (m, 4	A

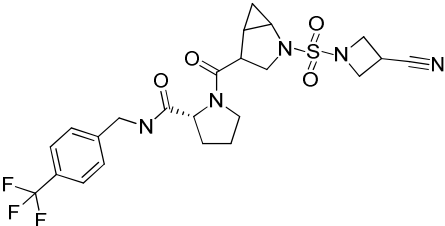
			H), 1,67 - 2,00 (m, 5 H), 1,35 - 1,55 (m, 2 H)	
499	 1-(((3S)-1-((3-(metilsulfonil)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((5-(trifluorometil)-2-piridínil)metil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 582,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, METANOL - d4) δ ppm 8,75 - 8,90 (m, 1 H), 8,11 (d 1, J=6,49 Hz, 1 H), 7,47 - 7,69 (m, 1 H), 4,43 - 4,77 (m, 3 H), 4,09 - 4,35 (m, 5 H), 3,44 - 3,84 (m, 4 H), 2,78 - 3,11 (m, 6 H), 1,46 - 2,66 (m, 9 H)	A

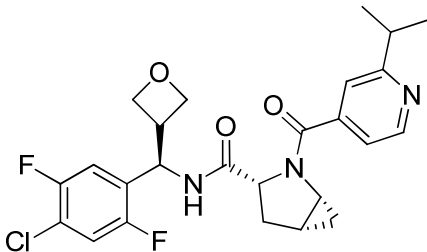
500	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((2-(trifluorometil)-4-pirimidinil)carbonil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 517,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,28 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 9,24 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,69 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,08 (t, J = 4,6 Hz, 2 H), 7,64 (ddd, J = 6,2, 9,4, 21,9 Hz, 2 H), 7,45 (dd, J = 6,3, 9,8 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 6,3, 9,7 Hz, 1 H), 5,38 - 5,46 (m, 2 H), 5,03 - 5,10 (m, 1 H), 4,87 (dd, J = 3,5, 11,4 Hz, 1 H), 4,65 (t, 1	Q

			H), 4,52 (t, 1 H), 4,32 - 4,42 (m, 3 H), 4,30 (t, 1 H), 4,21 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,85 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 3,70 - 3,80 (m, 2 H), 3,65 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 3,41 - 3,48 (m, 2 H), 3,15 - 3,26 (m, 2 H), 2,74 - 2,85 (m, 2 H), 1,87 (dd, J = 2,7, 13,6 Hz, 1 H), 1,71 (dd, J = 3,8, 13,5 Hz, 2 H), 1,57 - 1,66 (m, 2 H), 1,11 (dd, J = 5,1, 7,7 Hz, 1 H),	

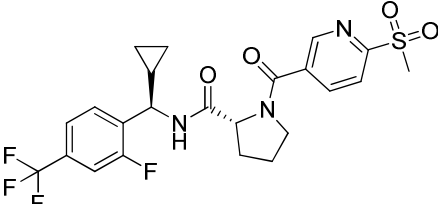
			1,06 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 0,80 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 0,64 – 0,71 (m, 1 H), 0,38 – 0,49 (m, 1 H).	
501	 (4R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-1-(2-(difluorometil)-4-piridinil)carbonil)-4-hidróxi-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 502,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,80 (d, J = 4,9 Hz, 1 H), 7,88 (t, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,67 – 7,76 (m, 1 H), 7,27 – 7,43 (m, 2 H), 6,81 (t, J = 55,1 Hz, 1 H), 5,63 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,70 (dd, J = 6,4, 7,8 Hz, 1 H), 4,55 – 4,68 (m, 3 H), 4,43 (q, J =	Q

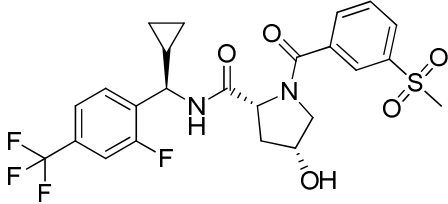
			5,6, 6,1 Hz, 1 H), 4,34 (p, J = 5,2 Hz, 1 H), 3,62 – 3,74 (m, 1 H), 3,49 – 3,60 (m, 1 H), 3,47 (dd, J = 4,7, 10,5 Hz, 1 H), 2,44 – 2,58 (m, 1 H), 1,84 – 1,97 (m, 1 H).	
502	 (2R)-N-(croman-4-yl)-1-((S)-1-((3-cianoazetidin-1-yl)sulfonyl)piperidin-3-carbonyl)pyrrolidine-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 502,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 – 8,76 (m, 1 H), 7,02 – 7,22 (m, 2 H), 6,82 – 6,95 (m, 1 H), 6,70 – 6,81 (m, 1 H), 4,89 – 5,07 (m, 1 H), 4,23 – 4,48 (m, 1	A

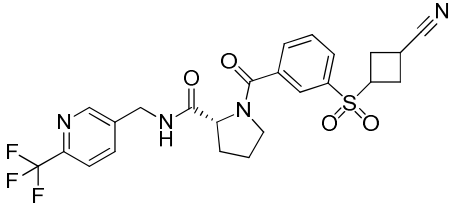
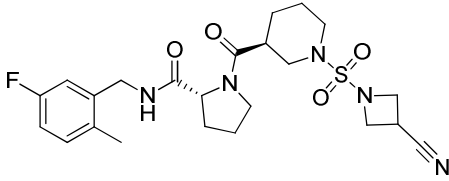
			H), 4,11 - 4,22 (m, 2 H), 4,07 (t l, J=8,43 Hz, 2 H), 3,89 - 4,00 (m, 2 H), 3,74 - 3,84 (m, 1 H), 3,42 - 3,72 (m, 4 H), 2,60 - 2,91 (m, 3 H), 2,17 - 2,40 (m, 1 H), 1,63 - 2,14 (m, 7 H), 1,32 - 1,56 (m, 2 H)	
503	 (2R)-1-(2-((3-cianoazetidino-1-il)sulfonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-4-carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 526,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,54-7,64 (m, 2H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,33-7,44 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 1H), 4,35-4,70 (m, 3H),	M

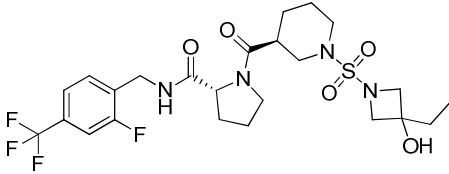
			4,12-4,27 (m, 3H), 3,13-3,79 (m, 6H), 2,41-2,57 (m, 1H), 2,15-2,33 (m, 1H), 2,00-2,15 (m, 1H), 1,56-1,99 (m, 2H), 0,92-1,38 (m, 1H), 0,36-0,90 (m, 1H)	
504	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((2-(2-propanil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 490,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm 8,60 (dd, J = 0,9, 5,1 Hz, 1 H), 7,65 (t, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J = 1,6, 5,1 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 6,1, 9,5 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J = 6,3, 9,4 Hz, 1 H), 5,57 (d, J = 10,2	Q

			Hz, 1 H), 4,95 (dd, J = 4,1, 11,4 Hz, 1 H), 4,84 (dd, J = 6,5, 7,6 Hz, 1 H), 4,67 (dd, J = 6,4, 7,9 Hz, 1 H), 4,61 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,38 (t, J = 0,8, 12,4 Hz, 1 H), 3,45 - 3,56 (m, 1 H), 3,27 (td, J = 2,6, 6,2 Hz, 1 H), 3,16 (dt, J = 6,9, 13,9 Hz, 1 H), 2,61 - 2,71 (m, 1 H), 1,90 (dd, J = 4,1, 13,5 Hz, 1 H), 1,76 - 1,84 (m, 1 H), 1,35 (dd, J = 2,2, 6,9 Hz,	

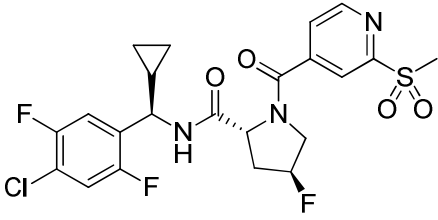
			7 H), 1,24 (td, J = 2,6, 5,3 Hz, 1 H), 0,85 (dtd, J = 1,1, 5,7, 9,0 Hz, 1 H).	
505	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((6-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 514,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,78 - 9,03 (m, 1 H), 8,60 (d, 1, J=7,53 Hz, 1 H), 7,97 - 8,25 (m, 2 H), 7,52 - 7,78 (m, 3 H), 4,18 - 5,11 (m, 2 H), 3,61 - 3,82 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 2,09 - 2,29 (m, 1 H), 1,65 - 1,92 (m, 3 H), 1,03 - 1,24 (m, 1	C

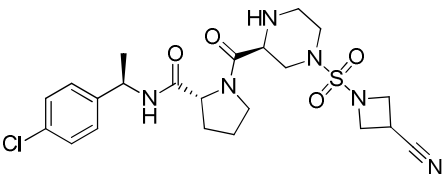
			H), -0,06 - 0,65 (m, 4 H)	
506	 (4R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidróxi-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 529,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,79 (d, J=7,40 Hz, 1 H), 7,36 - 8,08 (m, 9 H), 4,25 - 4,65 (m, 2 H), 4,09 - 4,22 (m, 1 H), 3,55 - 3,89 (m, 1 H), 3,20 - 3,29 (m, 3 H), 2,36 - 2,45 (m, 1 H), 1,55 - 1,70 (m, 1 H), 0,86 - 1,29 (m, 1 H), -	C

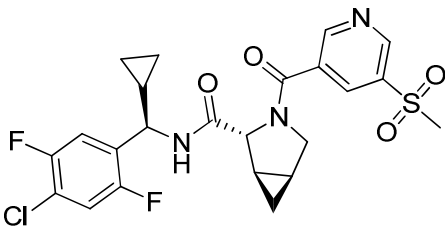
			0,12 - 0,62 (m, 4 H)	
507	 (R)-1-(3-((3-cianociclobutil)sulfonyl)benzoyl)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 521,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,38-8,81 (m, 2H), 7,53-8,15 (m, 6H), 4,03-4,60 (m, 5H), 3,37-3,68 (m, 3H), 3,13-3,22 (m, 1H), 2,53-2,68 (m, 4H), 2,18-2,35 (m, 1H), 1,76-2,00 (m, 3H)	L
508	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonyl)-3-piperidinil)carbonil)-N-(5-fluoro-2-	LCMS-ESI (POS.) m/z: 492,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,19 - 8,57 (m, 1 H), 7,12 - 7,22 (m, 1 H), 6,91 -	A

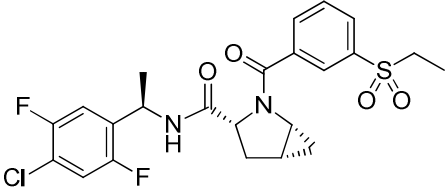
	metilbenzil)-D-prolinamida		7,04 (m, 2 H), 4,29 - 4,53 (m, 1 H), 4,12 - 4,29 (m, 2 H), 3,99 - 4,10 (m, 2 H), 3,86 - 3,97 (m, 2 H), 3,75 - 3,83 (m, 1 H), 3,40 - 3,70 (m, 4 H), 2,66 - 2,86 (m, 2 H), 2,04 - 2,34 (m, 5 H), 1,68 - 2,00 (m, 5 H), 1,36 - 1,55 (m, 2 H)	
509	 1-(((3S)-1-((3-etil-3-hidroxi-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metilbenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 565,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,40 - 7,50 (m, 2 H), 7,35 - 7,40 (m, 1 H), 7,29 -	J

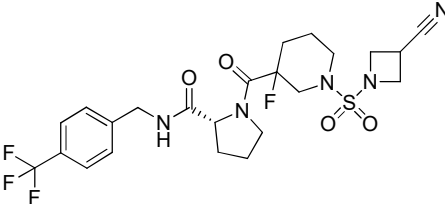
	(trifluorometil)benzil)- D-prolinamida		7,35 (m, 1 H), 4,59 (dd, J=7,98, 2,18 Hz, 1 H), 4,42 - 4,57 (m, 2 H), 3,73 - 3,84 (m, 6 H), 3,53 - 3,65 (m, 2 H), 2,98 (dd, J=12,65, 10,78 Hz, 1 H), 2,67 - 2,84 (m, 2 H), 2,30 - 2,47 (m, 2 H), 2,09 - 2,24 (m, 1 H), 1,97 - 2,09 (m, 1 H), 1,86 - 1,95 (m, 2 H), 1,77 - 1,85 (m, 3 H), 1,64 - 1,74 (m, 1 H), 1,49 - 1,59 (m, 1	

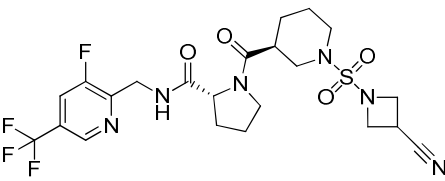
			H), 0,99 (t, J=7,41 Hz, 3 H)	
510	 (4S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-4-fluoro-1-(2-(metilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 516,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,85 - 8,97 (m, 1 H), 8,57 - 8,83 (m, 1 H), 7,24 - 8,11 (m, 4 H), 5,18 - 5,48 (m, 1 H), 3,84 - 4,69 (m, 3 H), 3,61 - 3,73 (m, 2 H), 3,29 - 3,34 (m, 3 H), 1,86 - 2,11 (m, 1 H), 0,84 - 1,29 (m, 1 H), -0,26 - 0,63 (m, 4 H)	C

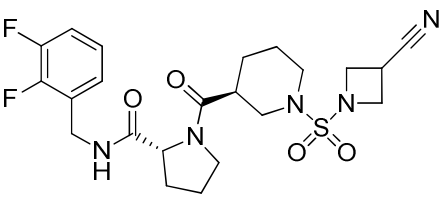
511	 N-((1R)-1-(4-clorofenil)etil)-1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-piperazínil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 509,2 (M+Na)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,28 - 7,36 (m, 2 H), 7,17 - 7,26 (m, 3 H), 4,96 (t l, J=6,84 Hz, 1 H), 4,50 (d l, J=7,88 Hz, 1 H), 4,04 - 4,23 (m, 5 H), 3,81 (t l, J=7,05 Hz, 1 H), 3,63 - 3,74 (m, 2 H), 3,40 - 3,63 (m, 4 H), 3,14 (d l, J=12,85 Hz, 1 H), 2,72 - 2,97 (m, 3 H), 2,38 (s l, 1 H), 2,06 - 2,25 (m, 2 H), 2,02 (s l, 2 H), 1,73	M

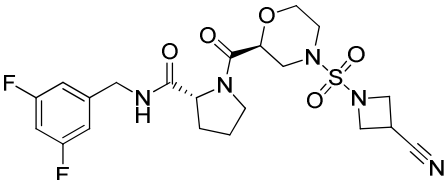
			- 1,97 (m, 3 H), 1,36 - 1,57 (m, 3 H)	
512	 (1R,2R,5S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-3-((5-(metilsulfonyl)-3-piridinil)carbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 510,0 (M+H) ⁺	¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 9,16 - 9,27 (m, 1 H), 8,90 - 9,02 (m, 1 H), 8,18 - 8,38 (m, 1 H), 7,10 - 7,21 (m, 2 H), 6,97 - 7,10 (m, 1 H), 4,82 - 4,97 (m, 1 H), 4,21 - 4,54 (m, 1 H), 3,75 - 4,01 (m, 1 H), 3,43 - 3,50 (m, 1 H), 3,09 -	C

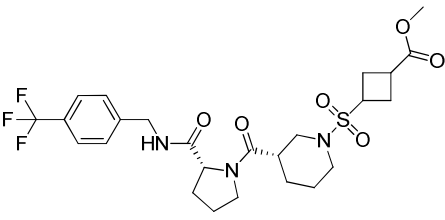
			3,20 (m, 3 H), 1,78 - 1,90 (m, 1 H), 1,68 - 1,76 (m, 1 H), 1,10 - 1,31 (m, 1 H), 0,80 - 0,95 (m, 1 H), 0,51 - 0,70 (m, 2 H), 0,34 - 0,47 (m, 2 H), 0,22 - 0,33 (m, 1 H)	
513	 (1R,3R,5R)-N-((1R)-1-(4-chloro-2,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(etilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 497,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,66 - 8,67 (m, 5 H), 7,62 (dd, J=9,54, 6,16 Hz, 1 H), 7,37 (d l, J=3,24 Hz, 1 H), 4,49 - 5,07 (m, 2 H), 3,33 - 3,38 (m, 2 H), 3,20 -	C

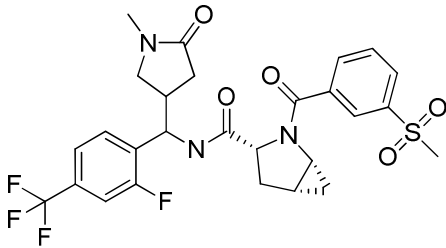
			3,27 (m, 1 H), 2,54 - 2,69 (m, 1 H), 1,55 - 1,81 (m, 2 H), 0,68 - 1,41 (m, 8 H)	
514	 (2R)-1-(1-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)-3-fluoropiperidina-3-carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 546,2 (M+H) ⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,50 - 8,61 (m, 1 H), 7,67 (d, J=8,17 Hz, 2 H), 7,46 (d, J=7,79 Hz, 2 H), 4,28 - 4,74 (m, 3 H), 3,99 - 4,09 (m, 2 H), 3,88 - 3,96 (m, 2 H), 3,70 - 3,85 (m, 3 H), 3,23 - 3,63 (m, 3 H), 2,81 - 3,00 (m, 1 H), 2,04 - 2,29 (m, 2	M

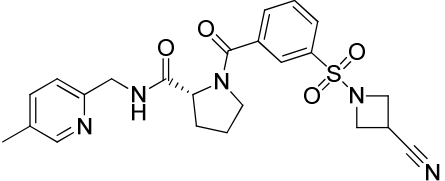
			H), 1,81 - 1,98 (m, 3 H), 1,58 - 1,79 (m, 3 H)	
515	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((3-fluoro-5-(trifluorometil)-2-piridínil)metil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 547,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,58 - 8,70 (m, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 1 H), 7,60 - 7,64 (m, 1 H), 4,61 - 4,81 (m, 3 H), 3,96 - 4,17 (m, 4 H), 3,73 - 3,83 (m, 2 H), 3,55 - 3,73 (m, 2 H), 3,36 - 3,48 (m, 1 H), 2,93 - 3,05 (m, 1 H), 2,68 -	A

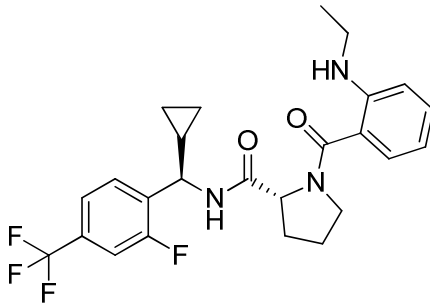
			2,84 (m, 2 H), 2,28 - 2,56 (m, 2 H), 2,27 - 2,46 (m, 1 H), 2,10 - 2,23 (m, 1 H), 1,92 - 2,09 (m, 3 H), 1,75 (s l, 2 H), 1,50 - 1,63 (m, 1 H)	
516	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-N-(2,3-difluorobenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 496,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,30 - 8,72 (m, 1 H), 7,26 - 7,37 (m, 1 H), 7,05 - 7,23 (m, 2 H), 4,24 - 4,51 (m, 3 H), 4,01 - 4,11 (m, 2 H), 3,89 - 3,98 (m, 2 H), 3,74 - 3,84 (m, 1	A

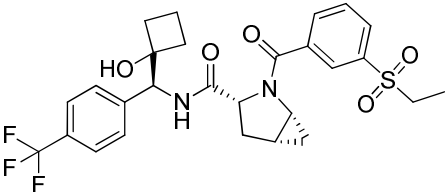
			H), 3,35 - 3,66 (m, 4 H), 2,71 - 2,88 (m, 2 H), 1,87 - 2,33 (m, 4 H), 1,34 - 1,85 (m, 5 H)	
517	 1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-morfolínil)carbonil)-N-(3,5-difluorobenzil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 498,0 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ 7,23 (t 1, J=5,34 Hz, 1H), 6,74- 6,82 (m, 2H), 6,67-6,73 (m, 1H), 4,62- 4,87 (m, 1H), 4,42-4,54 (m, 1H), 4,30- 4,40 (m, 1H), 4,12-4,23 (m, 5H), 3,97- 4,06 (m, 1H), 3,84 (ddd, J=4,20, 8,11, 10,50 Hz, 1H), 3,66- 3,75 (m, 2H),	C

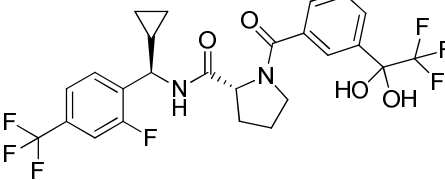
			3,42-3,58 (m, 3H), 3,19 (dd, J=9,69, 12,70 Hz, 1H), 3,03 (ddd, J=3,32, 11,04, 12,39 Hz, 1H), 2,41-2,50 (m, 1H), 2,09-2,23 (m, 1H), 1,88-2,06 (m, 2H)	
518	 3-(((S)-3-((R)-2-((4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)pirrolidina-1-carbonil)piperidin-1-il)sulfonil)ciclobutanocarboxilato de metila	LCMS-APCI (POS.) m/z: 560,2 (M+H)+	1H RMN (Metanol-d4) δ: 7,78 - 7,59 (m, 1H), 7,58 - 7,43 (m, 1H), 4,68 - 4,38 (m, 4H), 3,83 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,77 - 3,70 (m, 6H), 3,01 - 2,73 (m, 2H), 2,64 (ddd, J = 20,9, 14,6, 8,6 Hz, 4H),	R

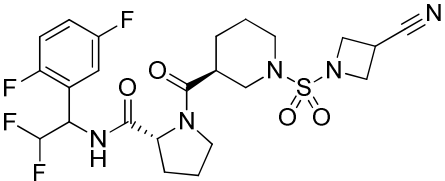
			2,26 (dt, J = 14,8, 7,8 Hz, 2H), 2,18 - 1,89 (m, 2H), 1,90 - 1,72 (m, 2H), 1,72 - 1,46 (m, 4H)	
519	 Diastereoisômero #1 - (1R,3R,5R)-N-((2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 582,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,22-8,34 (m, 1H), 8,00-8,14 (m, 3H), 7,68-7,78 (m, 1H), 7,42-7,51 (m, 2H), 7,33-7,41 (m, 1H), 5,24 (t, J=9,02 Hz, 1H), 5,14 (dd, J=2,14, 10,57 Hz, 1H), 3,32 (dt, J=2,66, 6,26 Hz, 1H), 3,15-3,21 (m, 4H), 3,09	C

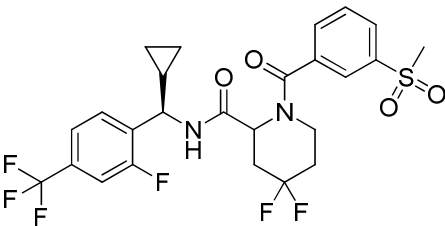
			(dd, J=6,94, 9,93 Hz, 1H), 2,89 (sxt, J=8,25 Hz, 1H), 2,77-2,80 (m, 3H), 2,73 (dd, J=2,21, 13,23 Hz, 1H), 2,34-2,45 (m, 1H), 2,18-2,32 (m, 2H), 1,73-1,81 (m, 1H), 1,00-1,06 (m, 1H), 0,89-0,98 (m, 1H)	
520	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benz oil)-N-((5-metil-2-piridinil)metil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 468,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,27 - 8,36 (m, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,89 - 8,06 (m, 2 H), 7,77 - 7,86 (m, 1 H), 7,38 - 7,71 (m, 2	A

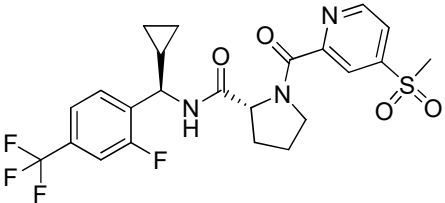
			H), 4,19 - 4,70 (m, 3 H), 4,03 - 4,17 (m, 2 H), 3,90 - 4,01 (m, 2 H), 3,42 - 3,87 (m, 4 H), 2,37 - 2,48 (m, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 1,85 - 2,16 (m, 1 H), 1,30 (s l, 1 H)	
521	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-(etilamino)benzoil)-D-prolinamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 478,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,81 (d, 1 H), 7,58 - 7,78 (m, 3 H), 7,16 - 7,25 (m, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 6,53 - 6,66 (m, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,60 (d, J = 25,1	Q

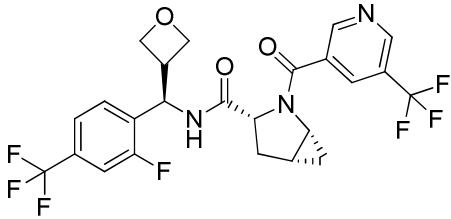
			Hz, 2 H), 3,18 – 3,28 (m, 1 H), 3,02 – 3,17 (m, 2 H), 2,12 – 2,25 (m, 2 H), 1,63 – 1,79 (m, 3 H), 1,17 – 1,28 (m, 1 H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 0,52 – 0,63 (m, 1 H), 0,31 – 0,52 (m, 3 H).	
522	 (1R,3R,5R)-2-(3-(etilsulfonyl)benzoil)- N-((S)-(1- hidroxiciclobutil)(4- (trifluorometil)fenil)me til)-2- azabicyclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 551,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,42 - 8,47 (m, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,99 - 8,04 (m, 2 H) 7,77 - 7,82 (m, 1 H) 7,64 - 7,69 (m, 2 H) 7,56 - 7,60 (m, 2 H) 5,37	C

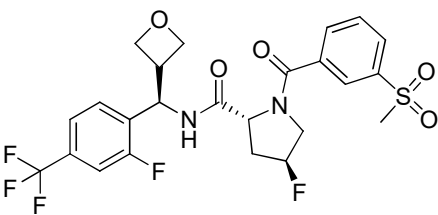
			(s, 1 H) 5,05 - 5,13 (m, 1 H) 4,92 - 4,99 (m, 1 H) 3,20 - 3,26 (m, 1 H) 1,69 - 2,19 (m, 6 H) 1,44 - 1,69 (m, 4 H) 1,06 - 1,17 (m, 5 H) 0,68 - 0,76 (m, 1 H)	
523	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxietil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 549,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,67 - 8,77 (m, 1 H), 7,27 - 8,18 (m, 9 H), 4,55 - 4,67 (m, 1 H), 4,49 - 4,55 (m, 1 H), 4,10 - 4,41 (m, 1 H), 3,35 - 3,69 (m, 3 H), 3,28 - 3,30 (m, 1	P

			H), 2,12 - 2,25 (m, 1 H), 1,58 - 1,88 (m, 4 H), 1,11 - 1,31 (m, 2 H), 0,26 - 0,67 (m, 4 H)	
524	 (2R)-1-((S)-1-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)-N-(1-(2,5-difluorofenil)-2,2-difluoroetil)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 546,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,70 - 9,25 (m, 1 H), 7,17 - 7,56 (m, 3 H), 5,44 - 6,48 (m, 2 H), 4,33 - 4,66 (m, 1 H), 3,86 - 4,15 (m, 4 H), 3,73 - 3,85 (m, 1 H), 3,45 - 3,70 (m, 4 H), 2,58 - 2,87 (m, 3 H), 2,03 - 2,32 (m, 1	A

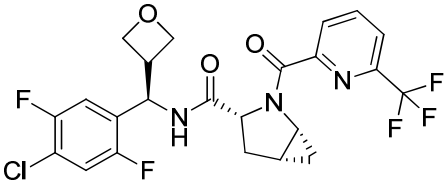
			H), 1,24 - 2,00 (m, 7 H)	
525	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4,4-difluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)piperidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 563,2 (M+H)+	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,67 - 8,86 (m, 1 H), 7,99 - 8,09 (m, 1 H), 7,91 - 7,97 (m, 1 H), 7,53 - 7,86 (m, 5 H), 4,22 - 5,46 (m, 2 H), 3,40 - 3,66 (m, 1 H), 3,25 (s l, 3 H), 2,26 - 2,84 (m, 3 H), 1,89 - 2,21 (m, 2 H), 1,19 - 1,31 (m, 1 H), 0,55 -	C

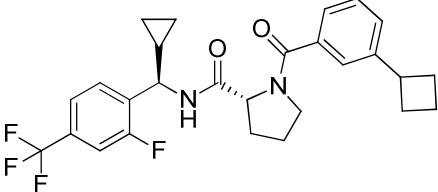
			0,65 (m, 1 H), 0,45 - 0,53 (m, 1 H), 0,27 - 0,41 (m, 2 H)	
526	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((4-(metilsulfonil)-2-piridinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 514,1 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,86 (dd, J = 5,1, 55,2 Hz, 1 H), 8,63 (dd, J = 7,6, 50,4 Hz, 1 H), 7,97 - 8,18 (m, 2 H), 7,51 - 7,71 (m, 2 H), 4,52 - 5,05 (m, 3 H), 4,22 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 3,66 - 3,84 (m, 1 H), 3,61 (t, J = 6,6 Hz, 1 H), 1,61 - 1,84 (m, 2 H),	Q

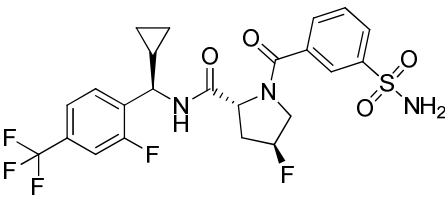
			0,99 - 1,21 (m, 2 H), 0,30 - 0,59 (m, 2 H), - 0,04 - 0,12 (m, 1 H).	
527	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-((5-(trifluorometil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 532,2 (M+H)+	1H RMN (DMSO-d6) δ : 9,15 (s, 1H), 8,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,40 - 8,31 (m, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 1H), 7,66 - 7,53 (m, 2H), 5,49 (t, 1H), 4,93 (dd, J = 11,4, 3,7 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 7,7, 6,3 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 7,8, 6,2 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,2 Hz, 1H),	Q

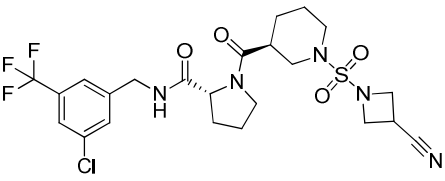
			3,50 – 3,35 (m, 2H), 1,80 – 1,65 (m, 2H), 1,28 – 1,08 (m, 2H), 0,85 – 0,67 (m, 2H)	
528	 (4S)-4-fluoro-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 547,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ ppm 7,97 – 8,10 (m, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,75 (dt, J = 1,4, 7,7 Hz, 1 H), 7,62 (td, J = 0,5, 7,7 Hz, 1 H), 7,33 – 7,43 (m, 2 H), 7,28 (dd, J = 1,6, 10,4 Hz, 1 H), 5,58 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,06 – 5,27	A

			(m, 1 H), 4,93 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,64 (ddd, J = 6,6, 7,8, 12,7 Hz, 2 H), 4,48 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 4,33 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,71 - 3,77 (m, 1 H), 3,62 - 3,70 (m, 2 H), 3,36 - 3,46 (m, 1 H), 3,03 (s, 3 H), 2,68 (dddd, J = 4,0, 8,5, 14,9, 41,4 Hz, 1 H), 2,40 (ddd, J = 8,1, 14,8, 22,0 Hz, 1 H), 0,71 - 0,85 (m, 3 H).	

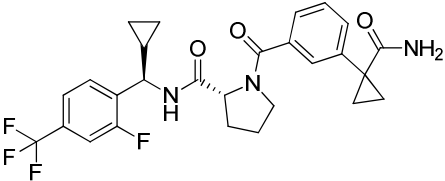
529	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((6-(trifluorometil)-2-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 516,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 8,08 – 8,27 (m, 2 H), 7,89 – 8,02 (m, 1 H), 7,03 – 7,43 (m, 2 H), 5,54 – 5,81 (m, 2 H), 4,94 – 5,21 (m, 2 H), 4,61 – 4,71 (m, 1 H), 4,45 – 4,56 (m, 1 H), 4,40 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,97 – 4,05 (m, 1 H), 3,79 – 3,91 (m, 1 H), 2,82 – 2,95 (m, 1 H), 2,66 (td, J = 6,4, 12,7 Hz, 1 H), 1,94 (ddd, J =	Q

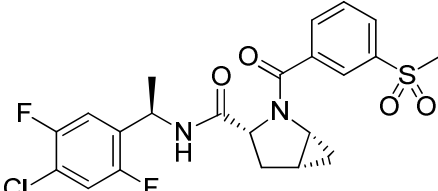
			3,4, 13,5, 37,5 Hz, 1 H), 1,63 - 1,83 (m, 1 H), 1,20 - 1,59 (m, 2 H), 1,18 (td, J = 2,6, 5,4 Hz, 1 H), 0,81 - 0,94 (m, 1 H), 0,72 - 0,82 (m, 1 H), 0,62 - 0,72 (m, 1 H).	
530	 1-(3-ciclobutilbenzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 489,2 (M+H)+	¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,72 (d 1, J=7,16 Hz, 1 H), 7,58 - 7,73 (m, 3 H), 7,11 - 7,43 (m, 3 H), 4,24 - 4,62 (m, 2 H), 3,41 - 3,64 (m, 3 H), 1,60 - 2,39 (m, 7	C

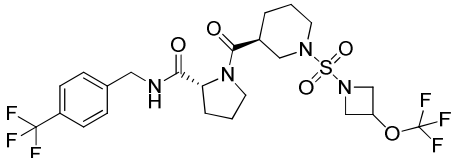
			H), -0,09 - 1,36 (m, 2 H)	
531	 (4S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-fluoro-1-(3-sulfamoilbenzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 532,0 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,15 (d, J=1,45 Hz, 1 H), 7,95 - 8,09 (m, 1 H), 7,72 - 7,80 (m, 1 H), 7,56 - 7,73 (m, 2 H), 7,44 - 7,55 (m, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,30 - 7,38 (m, 1 H), 5,46 - 6,01 (m, 2 H), 5,09 - 5,30 (m, 1 H),	C

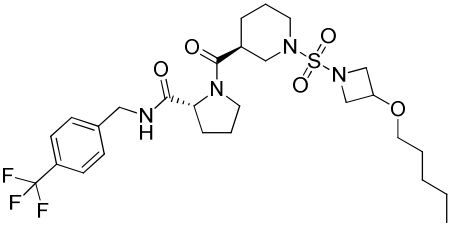
			4,88 - 5,01 (m, 1 H), 4,53 - 4,73 (m, 1 H), 3,67 - 3,90 (m, 2 H), 2,34 - 2,66 (m, 2 H), 1,18 - 1,32 (m, 1 H), 0,46 - 0,66 (m, 2 H), 0,28 - 0,46 (m, 2 H)	
532	 N-(3-cloro-5-(trifluorometil)benzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 562,2 (M+H) ⁺	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,59 (t 1, J=5,96 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 4,56 - 4,65 (m, 2 H), 4,31 (dd, J=15,65, 5,29 Hz, 1 H),	A

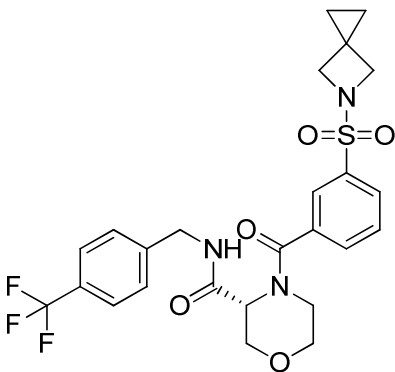
			4,06 - 4,16 (m, 4 H), 3,73 - 3,82 (m, 2 H), 3,54 - 3,64 (m, 2 H), 3,43 (tt, J=8,66, 6,58 Hz, 1 H), 2,98 (dd, J=12,80, 11,04 Hz, 1 H), 2,66 - 2,81 (m, 2 H), 2,43 - 2,52 (m, 1 H), 2,13 - 2,27 (m, 1 H), 2,00 - 2,12 (m, 1 H), 1,86 - 2,00 (m, 2 H), 1,78 - 1,86 (m, 1 H), 1,63 - 1,73 (m, 1 H), 1,47 - 1,60 (m, 1 H)	

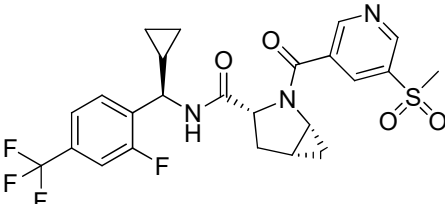
533	 1-(3-(1-carbamoylcyclopropyl)benzoyl)-N-((R)-cyclopropyl(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 518,0 (M+H)⁺	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,60 - 7,64 (m, 1 H), 7,55 - 7,60 (m, 1 H), 7,46 - 7,55 (m, 4 H), 7,40 - 7,45 (m, 1 H), 7,32 - 7,38 (m, 1 H), 6,72 - 6,86 (m, 1 H), 5,50 - 5,65 (m, 1 H), 4,70 - 4,83 (m, 1 H), 4,50 - 4,65 (m, 1 H), 3,54 - 3,64 (m, 1 H), 3,43 - 3,54 (m, 1 H), 2,28 - 2,44 (m, 1 H), 2,02 - 2,19 (m, 2	0

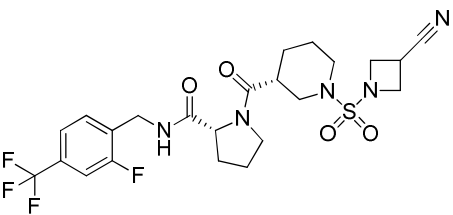
			H), 1,81 - 2,00 (m, 1 H), 1,69 - 1,79 (m, 2 H), 1,16 - 1,32 (m, 3 H), 0,51 - 0,69 (m, 2 H), 0,29 - 0,51 (m, 2 H)	
534	 (1R,3R,5R)-N-((1R)-1-(4-chloro-2,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 483,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,66 - 8,67 (m, 5 H), 7,50 - 7,66 (m, 1 H), 7,11 - 7,43 (m, 1 H), 4,44 - 5,08 (m, 2 H), 3,17 - 3,29 (m, 4 H), 2,54 - 2,68 (m, 1 H), 1,55 - 1,81 (m, 2 H), 0,64 - 1,42 (m, 5 H)	C

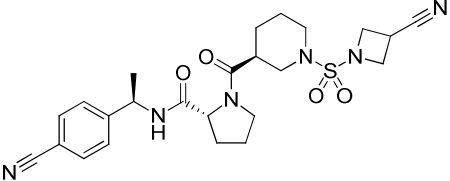
535	 1-(((3S)-1-((3-(trifluorometóxi)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 587,2 (M+H)⁺	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,57 (d, J=8,29 Hz, 2 H), 7,39 - 7,46 (m, 1 H), 7,35 (d, J=8,09 Hz, 2 H), 4,89 (quin, J=5,96 Hz, 1 H), 4,47 - 4,65 (m, 2 H), 4,37 - 4,46 (m, 1 H), 4,01 - 4,13 (m, 4 H), 3,78 (d l, J=12,65 Hz, 2 H), 3,53 - 3,64 (m, 2 H), 2,93 (dd, J=12,65, 11,20 Hz, 1 H), 2,64 - 2,80 (m, 2 H), 2,34 -	M

			2,53 (m, 1 H), 2,12 - 2,33 (m, 2 H), 2,00 - 2,09 (m, 1 H), 1,76 - 1,95 (m, 3 H), 1,44 - 1,71 (m, 2 H)	
536	 1-(((3S)-1-((3-(pentilóxi)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 589,2 (M+Na) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,04 - 9,09 (m, 1 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 7,45 (d l, J=7,79 Hz, 2 H), 4,17 - 4,58 (m, 4 H), 3,94 (t l, J=5,97 Hz, 2 H), 3,50 - 3,74 (m, 6 H), 2,60 - 2,86 (m, 3 H), 1,65 - 2,39 (m, 7 H), 1,21 - 1,59 (m, 8	M

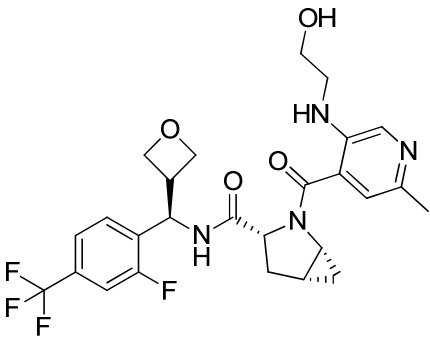
			H), 0,78 - 0,97 (m, 3 H)	
537	 (3R)-4-((3-(5-azaspiro[2.3]hex-5-ylsulfonyl)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-3-morfolinacarboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 538,1 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,71 - 7,90 (m, 2 H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,39 - 7,57 (m, 2 H), 5,09 (s, 1 H), 4,51 (d, J = 39,6 Hz, 4 H), 3,88 (s, 6 H), 3,64 (d, J = 39,5 Hz, 2 H), 3,48 (s, 1 H), 3,35 (m, 1 H),	V

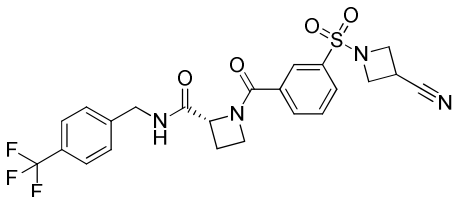
			0,48 (s, 4 H).	
538	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 526,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,82 - 9,23 (m, 2 H), 8,51 - 8,80 (m, 1 H), 8,25 - 8,51 (m, 1 H), 7,76 (d, J=6,49 Hz, 3 H), 4,66 - 5,03 (m, 1 H), 4,08 - 4,62 (m, 1 H), 3,58 - 3,74 (m, 1 H), 3,37 - 3,40 (m, 3 H), 2,55 - 2,73 (m, 1 H), 1,55 - 1,78 (m, 2	C

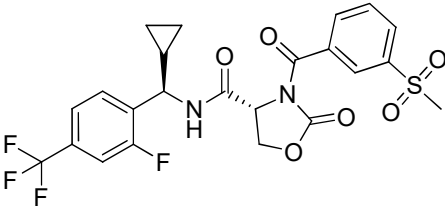
			H), -0,28 - 1,25 (m, 7 H)	
539	 1-(((3R)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 546,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,39 - 8,88 (m, 1 H), 7,48 - 7,73 (m, 3 H), 4,22 - 4,49 (m, 3 H), 3,91 - 4,09 (m, 4 H), 3,76 - 3,84 (m, 1 H), 3,36 - 3,73 (m, 4 H), 2,70 - 2,91 (m, 2 H), 2,61 - 2,69 (m, 1 H), 2,10 - 2,31 (m, 1 H), 1,28 - 1,97 (m, 7 H)	C

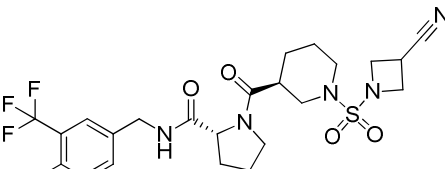
540	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-cianofenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 499,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,71* (d, J=7,14 Hz, 1 H), 8,34 (d, J=7,66 Hz, 1 H), 7,76 - 7,81 (m, 2 H), 7,43 - 7,49 (m, 2 H), 4,86 - 4,99 (m, 1 H), 4,45 - 4,50* (m, 1 H), 4,29 (dd, J=8,43, 4,15 Hz, 1 H), 4,03 - 4,09 (m, 2 H), 3,90 - 3,97 (m, 2 H), 3,75 - 3,84 (m, 1 H), 3,29 - 3,61 (m, 4 H), 2,71 - 2,87 (m, 2 H), 2,60 - 2,68	A

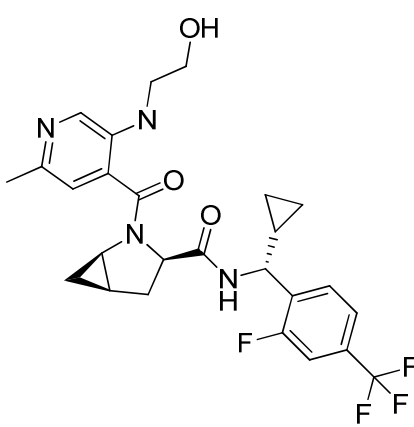
			(m, 1 H), 2,26 - 2,35* (m, 1 H), 2,16 - 2,26* (m, 1 H), 2,02 - 2,14 (m, 1 H), 1,63 - 1,93 (m, 5 H), 1,39 - 1,57 (m, 2 H), 1,37* (d, J=7,01 Hz, 3 H), 1,34 (d, J=7,01 Hz, 3 H) O espectro aparece como mistura 3:1 de rotâmeros, *denota picos de rotâmeros mínimos resolvidos	

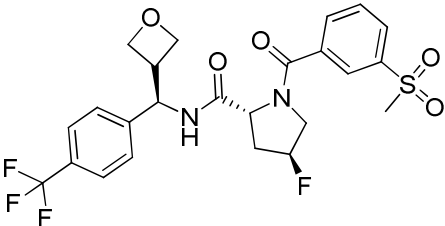
541	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-((5-((2-hidroxietyl)amino)-2-metil-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 537,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,80 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 10,5 Hz, 1 H), 7,60 (dt, J = 8,3, 15,1 Hz, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 5,52 - 5,58 (m, 1 H), 5,50 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,86 - 4,92 (m, 1 H), 4,73 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,61 - 4,69 (m, 1 H), 4,52 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,42 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,35 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 4,22 (q,	S

			J = 4,6, 5,3 Hz, 2 H), 3,59 (p, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,18 – 3,24 (m, 1 H), 3,09 – 3,15 (m, 1 H), 1,57 – 1,75 (m, 3 H), 0,96 – 1,03 (m, 1 H), 0,57 – 0,70 (m, 1 H).	
542	 (2R)-1-(3-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-2-azetidinacarboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 507,2 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 7,09 – 8,34 (m, 8 H), 4,95 – 5,20 (m, 1 H), 3,86 – 4,64 (m, 8 H), 3,38 – 3,59 (m, 1 H), 2,60 – 2,86 (m, 1 H), 2,14 – 2,46 (m, 1 H).	Q

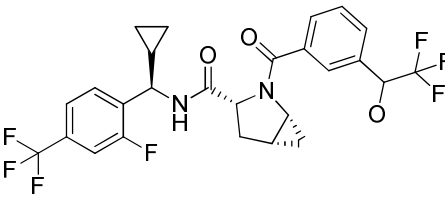
543	 (4R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-3-(3-(metilsulfonyl)benzoil)-2-oxo-1,3-oxazolidina-4-carboxamida	LCMS-ESI (NEG.) m/z: 527,0 (M-H)-	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,17 (d, J=7,26 Hz, 1 H), 8,08 - 8,17 (m, 2 H), 7,94 (d, J=7,67 Hz, 1 H), 7,73 - 7,79 (m, 1 H), 7,64 - 7,73 (m, 2 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 5,08 (dd, J=8,71, 3,73 Hz, 1 H), 4,67 (t, J=8,91 Hz, 1 H), 4,59 (t, J=7,88 Hz, 1 H), 4,14 (dd, J=8,86, 3,68 Hz, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 1,19 - 1,31 (m, 1 H), 0,58 -	C

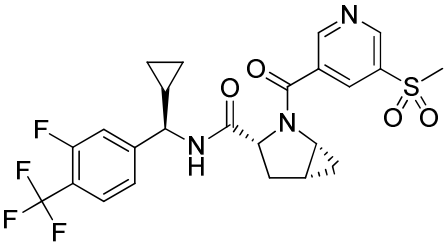
			0,67 (m, 1 H), 0,45 - 0,56 (m, 1 H), 0,38 (dt, J=12,80, 8,76, 8,76, 4,48, 4,48 Hz, 2 H)	
544	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-metil-3-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 542,2 (M+H) ⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,32 (s, 1 H), 7,33 - 7,59 (m, 3 H), 4,23 - 4,52 (m, 3 H), 4,03 - 4,09 (m, 2 H), 3,92 - 3,97 (m, 2 H), 3,76 - 3,81 (m, 1 H), 3,30 - 3,70 (m, 4 H), 2,72 - 2,88 (m, 2 H), 2,61 - 2,69 (m, 1 H),	A

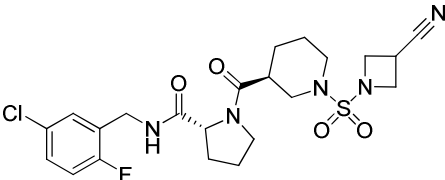
			2,35 - 2,43 (m, 3 H), 1,63 - 2,23 (m, 6 H), 1,31 - 1,56 (m, 2 H)	
545	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-((2-hidroxietyl)amino)-2-metil-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 521,2 (M+H)+	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,85 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 4,94 (dd, J = 3,1, 11,5 Hz, 1 H), 4,68 - 4,80 (m, 1 H), 4,59 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,52 - 3,62 (m, 2 H), 3,23 (s, 2 H), 3,11 - 3,16 (m, 1 H), 2,41 (s,	S

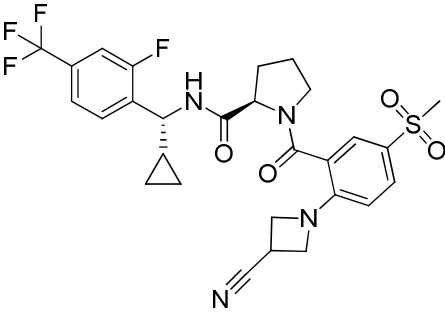
			2 H), 1,75 (dd, J = 3,2, 13,6 Hz, 1 H), 1,56 – 1,65 (m, 1 H), 1,15 – 1,29 (m, 2 H), 0,87 – 0,93 (m, 1 H), 0,54 – 0,65 (m, 2 H), 0,43 – 0,51 (m, 1 H), 0,29 – 0,42 (m, 2 H).	
546	 (4S)-4-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoyl)-N-((R)-3-oxetanil(4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 529,1 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ ppm 8,08 – 8,14 (m, 2 H), 7,78 – 7,86 (m, 2 H), 7,69 – 7,75 (m, 1 H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2	A

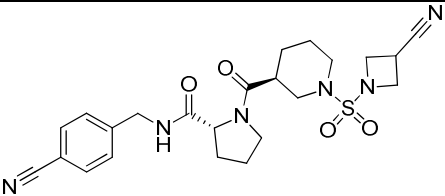
			H), 5,45 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,04 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,68 - 4,76 (m, 2 H), 4,54 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 4,41 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 3,70 - 3,83 (m, 4 H), 3,45 (dt, J = 6,9, 14,0 Hz, 2 H), 3,12 (s, 3 H), 2,80 - 2,99 (m, 3 H), 2,41 - 2,54 (m, 2 H), 1,28 (d, J = 7,0 Hz, 5 H), 0,81 - 0,95 (m, 2 H).	

547	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietyl)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 545,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,97 - 8,16 (m, 1 H), 7,58 - 7,82 (m, 1 H), 7,29 - 7,56 (m, 2 H), 5,33 - 7,15 (m, 1 H), 4,35 - 4,65 (m, 1 H), 2,89 - 4,08 (m, 4 H), 2,72 - 2,89 (m, 3 H), 1,52 - 2,64 (m, 2 H), 1,13 - 1,47 (m, 2 H), 0,29 - 0,73 (m, 2 H)	C

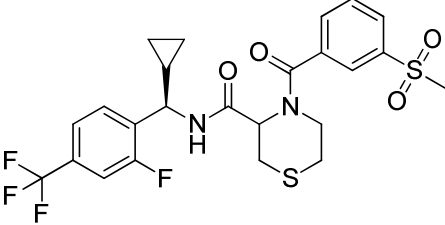
548	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-(metilsulfonyl)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 526,0 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,80 - 9,26 (m, 2 H), 8,53 - 8,75 (m, 1 H), 8,26 - 8,51 (m, 1 H), 7,69 - 7,83 (m, 1 H), 7,16 - 7,52 (m, 2 H), 4,67 - 5,03 (m, 1 H), 4,21 - 4,31 (m, 1 H), 3,31 - 3,42 (m, 4 H), 2,58 - 2,79 (m, 1 H), 1,59 - 1,85 (m, 2 H), -0,07 (s, 7 H)	C

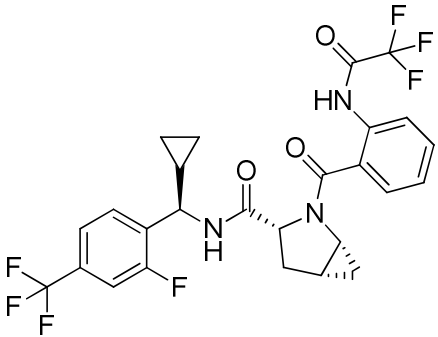
549	 N-(5-cloro-2-fluorobenzil)-1-(((3S)-1-(3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 512,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,23 - 8,74 (m, 1 H), 7,13 - 7,44 (m, 3 H), 4,27 - 4,36 (m, 3 H), 3,97 - 4,09 (m, 2 H), 3,85 - 3,95 (m, 2 H), 3,73 - 3,83 (m, 1 H), 3,36 - 3,71 (m, 4 H), 2,71 - 2,88 (m, 2 H), 2,62 - 2,71 (m, 1 H), 1,65 - 2,30 (m, 7 H), 1,29 - 1,51 (m, 2 H)	A

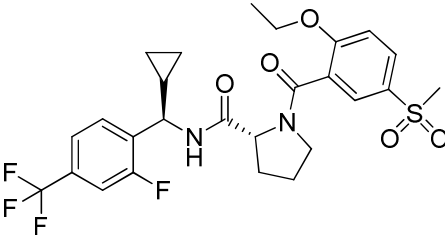
550	 1-(2-(3-ciano-1-azetidínil)-5-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 593,2 (M+H)⁺	1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,71 – 8,81 (m, 1 H), 8,46 (dd, J = 7,3, 16,3 Hz, 1 H), 8,09 (ddd, J = 2,4, 4,6, 8,6 Hz, 1 H), 7,87 – 7,97 (m, 1 H), 7,48 – 7,79 (m, 5 H), 4,46 – 4,69 (m, 3 H), 4,26 – 4,38 (m, 2 H), 4,16 (dd, J = 8,9, 17,1 Hz, 2 H), 3,97 – 4,11 (m, 1 H), 3,82 – 3,93 (m, 1 H), 3,51 – 3,61 (m, 1 H), 3,11 – 3,31 (m, 4 H), 2,13 –	T

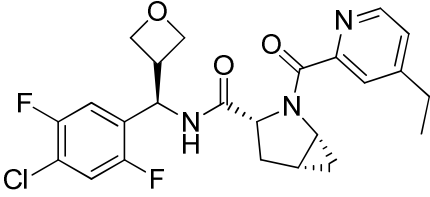
			2,28 (m, 2 H), 1,67 - 1,90 (m, 4 H), 1,22 (dd, J = 4,6, 8,1 Hz, 1 H), 0,96 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 0,85 - 0,93 (m, 1 H), 0,58 - 0,64 (m, 1 H), 0,47 - 0,51 (m, 1 H), 0,38 - 0,47 (m, 2 H), 0,27 - 0,36 (m, 1 H), - 0,02 (d, J = 49,1 Hz, 2 H).	
551	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-cianobenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 485,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,60 (d, J=8,30 Hz, 2 H), 7,41 - 7,53 (m, 1 H),	C

			7,28 - 7,41 (m, 2 H), 4,60 (dd, J=7,91, 1,95 Hz, 1 H), 4,39 - 4,54 (m, 3 H), 4,04 - 4,17 (m, 5 H), 3,77 (d l, J=12,72 Hz, 2 H), 3,52 - 3,66 (m, 2 H), 3,38 - 3,50 (m, 1 H), 2,65 - 2,84 (m, 3 H), 2,44 (ddd, J=9,34, 6,36, 3,24 Hz, 2 H), 2,11 - 2,33 (m, 2 H), 1,98 - 2,10 (m, 2 H), 1,79 - 1,98 (m, 4 H), 1,66 (qt, J=13,02, 3,96	

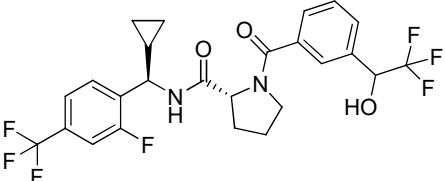
			Hz, 1 H), 1,50 - 1,60 (m, 1 H)	
552	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-(3-(metilsulfonil)benzoil)tiomorfolina-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 545,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,58 - 8,99 (m, 1 H), 7,56 - 8,08 (m, 6 H), 4,29 - 5,53 (m, 2 H), 3,43 - 3,74 (m, 1 H), 2,90 - 3,19 (m, 2 H), 1,18 - 1,35 (m, 1 H), 0,17 - 0,68 (m, 4 H)	C

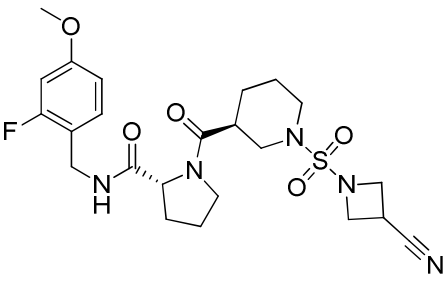
553	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzyl)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 558,1 (M+H)⁺	1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,18 (s, 1 H), 8,77 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,59 – 7,74 (m, 4 H), 7,51 – 7,59 (m, 1 H), 7,36 – 7,45 (m, 1 H), 4,93 (dd, J = 3,5, 11,3 Hz, 1 H), 4,54 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,18 (td, J = 2,5, 6,2 Hz, 1 H), 1,75 (dd, J = 3,4, 13,5 Hz, 1 H), 1,60 – 1,70 (m, 1 H), 1,13 – 1,27 (m, 1 H), 0,91 – 0,99 (m, 1 H), 0,62 –	Q

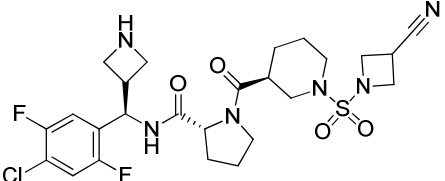
			0,70 (m, 1 H), 0,52 – 0,62 (m, 1 H), 0,43 – 0,52 (m, 1 H), 0,29 – 0,43 (m, 2 H).	
554	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-etóxi-5-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 557,2 (M+H) ⁺	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,30 – 8,64 (m, 2 H), 7,94 (ddd, J = 2,4, 4,3, 8,9 Hz, 1 H), 7,45 – 7,82 (m, 4 H), 7,30 – 7,39 (m, 1 H), 4,61 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 4,49 – 4,54 (m, 1 H), 4,11 – 4,37 (m, 3 H), 3,48 – 3,62 (m, 1 H), 3,13 – 3,27	S

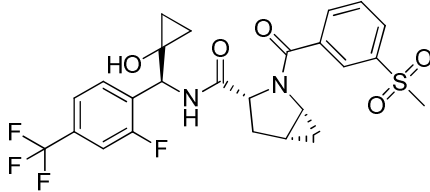
			(m, 3 H), 2,09 – 2,25 (m, 2 H), 1,66 – 1,82 (m, 2 H), 1,35 (dt, J = 6,9, 9,2 Hz, 2 H), 1,16 – 1,31 (m, 2 H), 0,86 – 0,99 (m, 1 H), 0,26 – 0,65 (m, 4 H), -0,09 – 0,09 (m, 1 H).	
555	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((4-etil-2-piridinil)carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 476,1 (M+H) ⁺	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- d ₄) δ ppm 8,53 (dd, J = 0,8, 5,1 Hz, 1 H), 7,70 – 7,76 (m, 1 H), 7,31 – 7,47 (m, 2 H), 7,28 (dd, J = 6,3, 9,4 Hz, 1 H), 5,19 – 5,63	Q

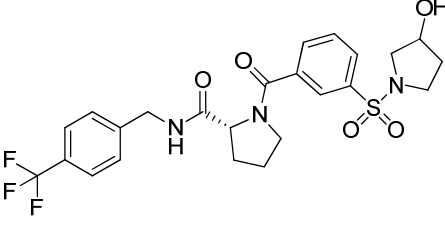
			(m, 2 H), 4,61 – 4,71 (m, 1 H), 4,54 (ddd, J = 4,5, 6,4, 7,9 Hz, 1 H), 4,39 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 4,04 (dt, J = 6,1, 22,8 Hz, 1 H), 3,82 (dtd, J = 2,9, 6,0, 86,6 Hz, 1 H), 3,46 – 3,57 (m, 1 H), 2,59 – 2,85 (m, 2 H), 1,93 (dd, J = 3,6, 13,5 Hz, 1 H), 1,60 – 1,78 (m, 1 H), 1,22 – 1,40 (m, 3 H), 1,09 – 1,17 (m, 1 H), 0,83 – 0,92 (m, 1 H),	

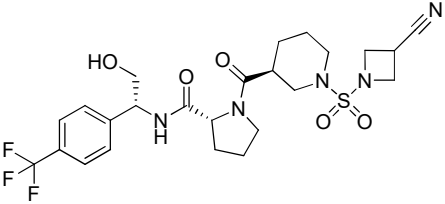
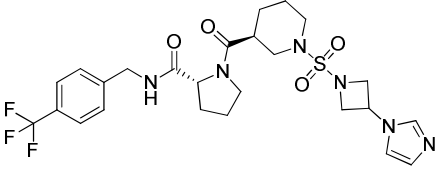
			0,70 - 0,79 (m, 1 H).	
556	 (2R)-N-((R)- ciclopropil(2-fluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-1-(3-(2,2,2- trifluoro-1- hidroxietil)benzoil)pirr olidina-2-carboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 533,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,53 - 7,68 (m, 4 H), 7,49 (t l, J=7,40 Hz, 2 H), 7,41 (d l, J=8,04 Hz, 1 H), 7,34 (d, J=10,38 Hz, 1 H), 5,03 (quin, J=6,88 Hz, 1 H), 4,69 - 4,81 (m, 1 H), 4,59 (t, J=7,91 Hz, 1 H), 3,53 - 3,67 (m, 1 H), 3,39 - 3,53 (m, 1	C

			H), 2,30 - 2,52 (m, 1 H), 1,93 - 2,30 (m, 10 H), 1,76 - 1,93 (m, 1 H), 1,15 - 1,33 (m, 1 H), 0,50 - 0,72 (m, 2 H), 0,34 - 0,50 (m, 2 H)	
557	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-fluoro-4-metoxibenzil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 508,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,14 - 8,61 (m, 1 H), 7,12 - 7,28 (m, 1 H), 6,69 - 6,86 (m, 2 H), 4,11 - 4,44 (m, 3 H), 3,86 - 4,10 (m, 4 H), 3,69 - 3,84 (m, 4 H), 3,41 - 3,67 (m, 4 H), 2,60 -	A

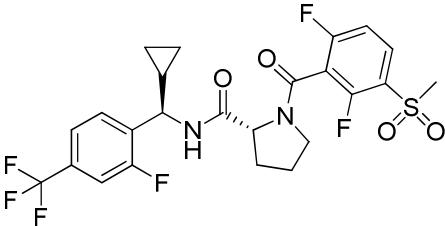
			2,88 (m, 3 H), 1,65 - 2,32 (m, 6 H), 1,31 - 1,57 (m, 2 H)	
558	 N-((R)-3-azetidini(4-cloro-2,5-difluorofenil)metil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 585,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,32 - 8,67 (m, 3 H), 5,06 - 5,38 (m, 1 H), 4,21 - 4,51 (m, 1 H), 3,97 - 4,11 (m, 2 H), 3,84 - 3,96 (m, 2 H), 3,74 - 3,81 (m, 1 H), 3,51 - 3,64 (m, 3 H), 3,43 - 3,49 (m, 1 H), 3,08 - 3,29 (m, 3 H), 2,69 - 3,04 (m, 3	G

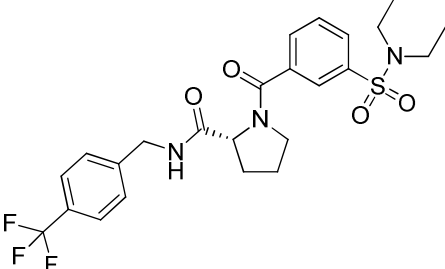
			H), 2,56 - 2,68 (m, 1 H), 1,63 - 2,25 (m, 7 H), 1,11 - 1,56 (m, 3 H)	
559	 (1R,3R,5R)-N-((S)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(1-hidroxiciclopropil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 541,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,38 - 8,62 (m, 1 H), 7,50 - 8,20 (m, 7 H), 5,21 - 5,77 (m, 1 H), 4,46 - 5,20 (m, 2 H), 3,21 - 3,29 (m, 4 H), 2,52 - 2,76 (m, 1 H), 1,51 - 1,79 (m, 2 H), 0,83 - 1,13 (m, 1 H), 0,05 - 0,79 (m, 5 H)	C

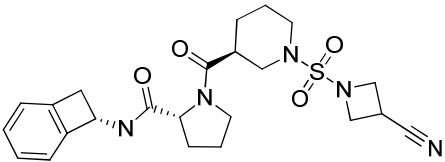
560	 1-((3-(((3R)-3-hidroxi-1-pirrolidinil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida, 1-(((3S)-3-hidroxi-1-pirrolidinil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 526,2 (M+H)⁺	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,96 - 8,03 (m, 1 H), 7,88 - 7,94 (m, 1 H), 7,69 - 7,76 (m, 1 H), 7,57 - 7,62 (m, 2 H), 7,19 - 7,45 (m, 4 H), 4,66 - 4,79 (m, 1 H), 4,47 - 4,61 (m, 2 H), 4,18 - 4,39 (m, 2 H), 3,54 - 3,67 (m, 1 H), 3,18 - 3,53 (m, 6 H), 2,35 - 2,45 (m, 1 H), 1,78 - 2,02 (m, 4 H)	B

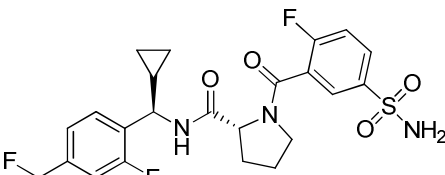
561	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-2-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 558,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,11 - 8,63 (m, 1 H), 7,47 - 7,79 (m, 4 H), 4,82 - 4,89 (m, 1 H), 4,39 - 4,54 (m, 1 H), 3,74 - 4,13 (m, 5 H), 3,61 - 3,72 (m, 1 H), 3,49 - 3,60 (m, 4 H), 3,31 - 3,48 (m, 1 H), 2,58 - 2,90 (m, 3 H), 1,31 - 2,30 (m, 9 H)	A
562	 1-(((3S)-1-((3-1H-imidazol-1-il)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-2-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 569,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,60 - 7,68 (m, 1 H), 7,42 - 7,57 (m, 3 H)	M

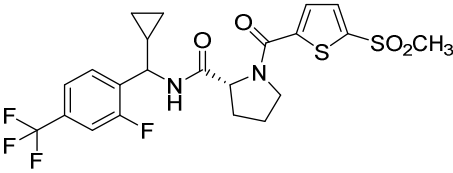
	(4-(trifluorometil)benzil)- D-prolinamida		H), 7,34 (d, J=7,79 Hz, 2 H), 7,19 - 7,26 (m, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 4,92 (quin, J=6,81 Hz, 1 H), 4,59 (d l, J=6,75 Hz, 1 H), 4,38 - 4,53 (m, 2 H), 4,27 - 4,34 (m, 2 H), 4,08 - 4,15 (m, 2 H), 3,81 (d l, J=12,20 Hz, 2 H), 3,53 - 3,64 (m, 2 H), 2,97 (t, J=11,94 Hz, 1 H), 2,67 - 2,81 (m, 2 H), 2,42 (ddd, J=9,15, 6,42, 3,11 Hz, 1 H),	

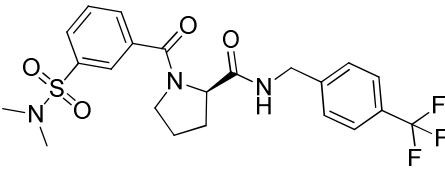
			2,10 - 2,33 (m, 1 H), 2,00 - 2,08 (m, 2 H), 1,77 - 1,95 (m, 3 H), 1,57 - 1,72 (m, 1 H), 1,50 (qd, J=12,67, 3,50 Hz, 1 H), 1,23 - 1,31 (m, 2 H)	
563	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2,6-difluoro-3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 549,0 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,46 - 8,84 (m, 1 H), 7,38 - 8,10 (m, 5 H), 4,53 - 4,61 (m, 1 H), 4,27 (ddd, J=13,07, 8,27, 4,35 Hz, 1 H), 3,50 - 3,65 (m, 1 H), 3,28 - 3,42	C

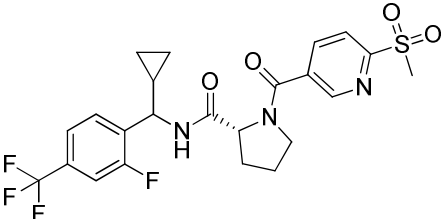
			(m, 4 H), 2,16 - 2,28 (m, 1 H), 1,67 - 1,84 (m, 3 H), 0,88 - 1,21 (m, 1 H), - 0,23 - 0,58 (m, 4 H)	
564	 1-(3-(diethylsulfonyl)benzoyl)-N-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-D-prolinamide	LCMS-ESI (POS.) m/z: 512,2 (M+H) ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,65 (t, J=5,84 Hz, 1 H), 7,10 - 8,03 (m, 8 H), 4,02 - 4,53 (m, 3 H), 3,57 - 3,64 (m, 5 H), 3,39 - 3,51 (m, 1 H), 3,04 - 3,26 (m, 9 H), 2,20 - 2,32 (m, 1 H), 1,75 - 2,01 (m, 3 H), 0,98 - 1,10 (m, 6 H)	C

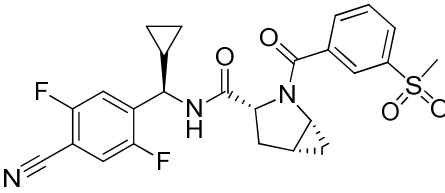
565	 N-((7S)- biciclo[4.2.0]octa- 1,3,5-trien-7-il)-1- (((3S)-1-((3-ciano-1- azetidinil)sulfonil)-3- piperidinil)carbonil)-D- prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 472,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,28 - 7,37 (m, 2 H), 7,21 - 7,27 (m, 1 H), 7,17 (d, J=7,26 Hz, 1 H), 7,12 (d, J=7,05 Hz, 1 H), 5,47 (ddd, J=7,96, 5,16, 2,33 Hz, 1 H), 4,55 (dd, J=8,03, 2,33 Hz, 1 H), 4,06 - 4,14 (m, 4 H), 3,75 (dt, J=12,41, 1,52 Hz, 2 H), 3,69 (dd, J=14,31, 4,98 Hz, 1 H), 3,53 - 3,66 (m, 2 H), 3,36 - 3,49	A

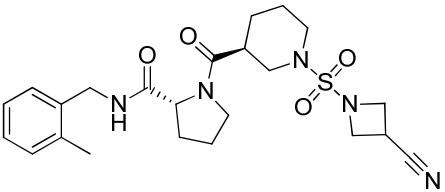
			(m, 1 H), 2,88 - 3,09 (m, 2 H), 2,65 - 2,83 (m, 2 H), 2,38 - 2,57 (m, 1 H), 2,15 - 2,33 (m, 1 H), 2,01 - 2,12 (m, 1 H), 1,87 - 2,01 (m, 2 H), 1,77 - 1,87 (m, 1 H), 1,64 - 1,73 (m, 1 H), 1,50 - 1,60 (m, 1 H)	
566	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-fluoro-5-sulfamoilbenzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 532,2 (M+H) ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,42 - 8,79 (m, 1 H), 7,89 - 7,96 (m, 1 H), 7,73 - 7,89 (m, 1 H), 7,41 - 7,73 (m, 6	C

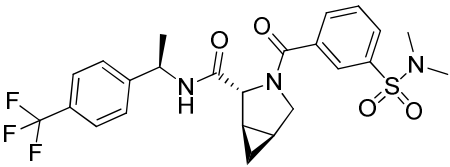
			H), 4,12 - 4,63 (m, 2 H), 3,48 - 3,63 (m, 1 H), 3,23 - 3,31 (m, 1 H), 2,12 - 2,30 (m, 1 H), 1,64 - 1,88 (m, 3 H), 0,79 - 1,31 (m, 1 H), -0,11 - 0,65 (m, 4 H)	
567	 (2R)-N-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(5-(metilsulfonil)tiofeno-2-carbonil)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 519,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,62 - 8,96 (m, 1 H), 7,35 - 7,87 (m, 5 H), 4,26 - 4,82 (m, 2 H), 3,79 - 3,88 (m, 1 H), 3,57 (d l, J=7,40 Hz, 2 H), 3,33 - 3,41 (m, 3 H), 1,59 -	C

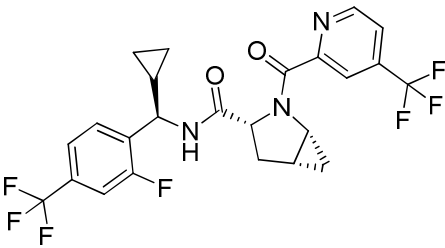
			2,35 (m, 5 H), 1,10 - 1,29 (m, 1 H), 0,15 - 0,65 (m, 4 H)	
568	 1-((3-(dimetilsulfamoil)fenil) carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (NEG.) m/z: 582,2 (M-H)	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,05 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,90 (dt, J = 1,5, 7,9 Hz, 2 H), 7,72 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,49 - 7,65 (m, 5 H), 4,52 - 4,66 (m, 2 H), 4,46 (dd, J = 5,1, 15,8 Hz, 1 H), 3,67 (dt, J = 6,9, 10,4 Hz, 1 H), 3,54 (ddd, J = 4,5, 7,1,	Q

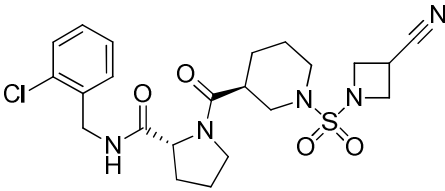
			10,3 Hz, 1 H), 2,71 (d, J = 2,2 Hz, 6 H), 2,38 (ddd, J = 5,3, 8,1, 11,3 Hz, 1 H), 1,96 - 2,10 (m, 3 H).	
569	 (2R)-N-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(6-(metilsulfonil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 514,0 (M+H) ⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,52 - 9,06 (m, 2 H), 7,35 - 8,30 (m, 5 H), 4,22 - 5,23 (m, 2 H), 3,59 - 3,70 (m, 2 H), 3,20 - 3,45 (m, 3 H), 2,09 - 2,39 (m, 1 H), 1,67 - 1,97 (m, 3 H), 1,01 - 1,30 (m, 1	C

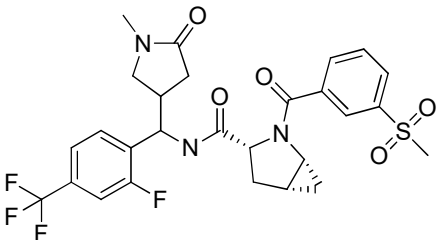
			H), -0,09 - 0,68 (m, 4 H)	
570	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-ciano-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 500,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,42 - 8,75 (m, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,06 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 7,66 - 8,03 (m, 4 H) 7,41 - 7,63 (m, 1 H) 4,94 (dd, J=11,35, 3,44 Hz, 1 H) 4,49 (t, J=7,85 Hz, 1 H) 3,24 - 3,28 (m, 4 H) 1,64 - 1,76 (m, 2 H) 1,13 - 1,22 (m, 1 H) 1,08 (td, J=4,96, 2,66	C

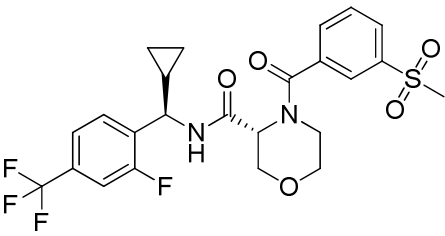
			Hz, 1 H) 0,67 - 0,78 (m, 1 H) 0,42 - 0,61 (m, 2 H) 0,36 (d 1, J=2,08 Hz, 2 H)	
571	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-metilbenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 474,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,07 - 8,51 (m, 1 H), 7,10 - 7,22 (m, 4 H), 4,14 - 4,50 (m, 3 H), 4,00 - 4,10 (m, 2 H), 3,89 - 3,97 (m, 2 H), 3,73 - 3,83 (m, 1 H), 3,35 - 3,69 (m, 4 H), 2,60 - 2,87 (m, 3 H), 2,04 - 2,34 (m, 4 H), 1,68 - 2,00 (m, 5	A

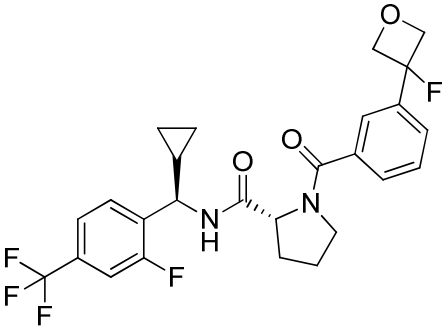
			H), 1,35 - 1,56 (m, 2 H)	
572	 (1R,2R,5S)-3-(3-(dimetilsulfamoil)benzoi l)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)et il)-3- azabicciclo[3.1.0]hexano- 2-carboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 510,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,44 - 8,92 (m, 1 H), 7,43 - 7,91 (m, 8 H), 4,82 - 5,05 (m, 1 H), 4,08 - 4,76 (m, 1 H), 3,69 - 3,85 (m, 1 H), 3,23 - 3,57 (m, 1 H), 2,57 - 2,70 (m, 6 H), 1,48 - 1,65 (m, 2 H), 1,09 - 1,47 (m, 3 H), 0,24 - 0,80 (m, 2 H)	C

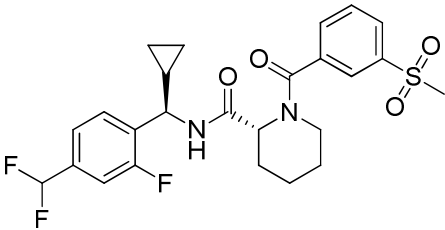
573	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((4-(trifluorometil)-2-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 516,1 (M+H) ⁺	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,89 – 9,25 (m, 2 H), 8,71 (dd, J = 7,6, 86,8 Hz, 1 H), 8,22 – 8,43 (m, 1 H), 7,56 – 7,84 (m, 2 H), 5,03 (dd, J = 3,5, 11,4 Hz, 1 H), 4,59 – 4,83 (m, 1 H), 3,74 – 4,20 (m, 1 H), 3,41 (dt, J = 3,1, 6,3 Hz, 4 H), 2,62 – 2,82 (m, 1 H), 1,60 – 1,84 (m, 2 H), 1,08 – 1,39 (m, 2 H), 0,72 – 1,04 (m, 2 H), 0,25 – 0,69	Q

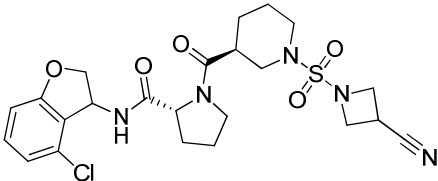
			(m, 3 H), - 0,28 - 0,07 (m, 1 H).	
574	 N-(2-clorobenzil)-1- (((3S)-1-((3-ciano-1- azetidini)sulfonil)-3- piperidini)carbonil)-D- prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 494,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,20 - 8,70 (m, 1 H), 7,39 - 7,49 (m, 1 H), 7,24 - 7,37 (m, 3 H), 4,22 - 4,53 (m, 3 H), 4,00 - 4,10 (m, 2 H), 3,88 - 3,98 (m, 2 H), 3,75 - 3,84 (m, 1 H), 3,36 - 3,70 (m, 4 H), 2,65 - 2,89 (m, 2 H), 1,36 - 2,34 (m, 9 H)	A

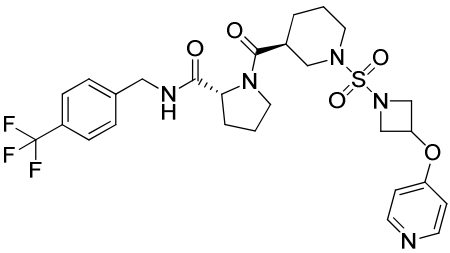
575	 Diastereoisômero #2 - (1R,3R,5R)-N-((2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 582,0 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) Shift 8,33-8,38 (m, 1H), 8,10-8,15 (m, 1H), 7,95-8,08 (m, 2H), 7,70-7,79 (m, 1H), 7,43-7,50 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 1H), 5,36 (dd, J=7,85, 9,15 Hz, 1H), 5,16 (dd, J=2,40, 10,57 Hz, 1H), 3,68-3,81 (m, 1H), 3,25-3,38 (m, 2H), 3,18-3,21 (m, 3H), 2,87-2,96 (m, 1H), 2,72 (dd, J=2,34, 13,23 Hz, 1H), 2,49-2,58 (m, 3H),	C

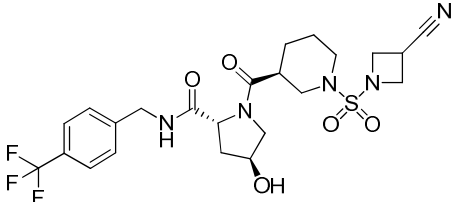
			2,40 (dd, J=9,41, 17,06 Hz, 1H), 2,24-2,34 (m, 1H), 2,12 (dd, J=6,88, 17,13 Hz, 1H), 1,72-1,82 (m, 1H), 1,03-1,10 (m, 1H), 0,93-1,01 (m, 1H)	
576	 (3R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-(3-(metilsulfonil)benzoil)-3-morfolinacarboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 529,0 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,99 - 8,15 (m, 2 H), 7,74 - 7,82 (m, 1 H), 7,53 - 7,74 (m, 1 H), 7,40 - 7,51 (m, 2 H), 7,33 - 7,40 (m, 1 H), 6,80 - 7,08 (m, 1 H), 4,51 (s l, 3 H), 3,32	C

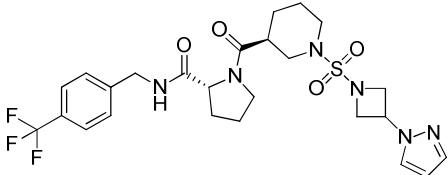
			- 4,21 (m, 5 H), 2,97 - 3,18 (m, 3 H), 1,20 - 1,41 (m, 1 H), 0,55 - 0,75 (m, 2 H), 0,36 - 0,53 (m, 2 H)	
577	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(3-fluoro-3-oxetanil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 509,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 7,37 - 7,84 (m, 7 H), 5,01 - 5,13 (m, 2 H), 4,89 - 5,00 (m, 2 H), 4,11 - 4,66 (m, 2 H), 3,46 - 3,74 (m, 2 H), 2,25 - 2,38 (m, 1 H), 1,78 - 2,00 (m, 3 H), 0,96 - 1,35 (m, 1 H), -	R

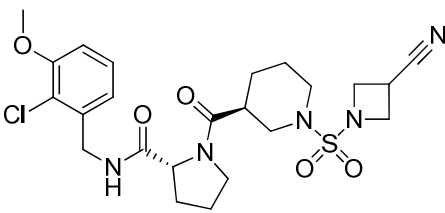
			0,04 - 0,74 (m, 4 H).	
578	 (2R)-N-((R)-ciclopropil(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-piperidinacarboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 531,2 (M+Na)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,69 (d, J=7,27 Hz, 1 H), 8,01 (dd, J=8,69, 1,69 Hz, 1 H), 7,89 (s l, 1 H), 7,55 - 7,81 (m, 3 H), 7,30 - 7,48 (m, 2 H), 6,88 - 7,17 (m, 1 H), 4,03 - 5,29 (m, 3 H), 3,31 - 3,48 (m, 1 H), 2,00 - 2,25 (m, 1 H), 1,03 -	C

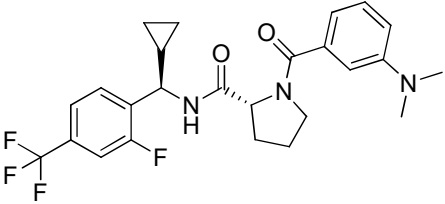
			1,88 (m, 6 H), 0,23 - 0,71 (m, 4 H)	
579	 (2R)-N-(4-cloro-2,3-di-hidrobenzofuran-3-il)-1-((S)-1-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 522,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,30 - 8,87 (m, 1 H), 7,21 - 7,31 (m, 1 H), 6,91 - 6,99 (m, 1 H), 6,80 - 6,88 (m, 1 H), 5,50 - 5,71 (m, 1 H), 4,65 - 4,74 (m, 1 H), 4,02 - 4,42 (m, 4 H), 3,90 - 3,97 (m, 2 H), 3,74 - 3,84 (m, 1 H), 3,33 - 3,69 (m, 4	A

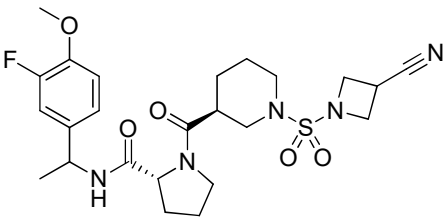
			H), 2,63 - 2,89 (m, 2 H), 2,14 - 2,33 (m, 1 H), 1,66 - 2,10 (m, 6 H), 1,31 - 1,56 (m, 2 H)	
580	 1-(((3S)-1-((3-(4-pyridinilóxi)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 596,4 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,24-8,85 (m, 3H), 7,57-7,75 (m, 2H), 7,34- 7,55 (m, 2H), 6,87-6,97 (m, 1H), 5,07- 5,18 (m, 1H), 4,22-4,53 (m, 5H), 3,76- 3,94 (m, 2H), 3,51-3,70 (m, 4H), 2,59- 2,90 (m, 4H), 2,02-2,42 (m, 1H), 1,66- 2,02 (m, 5H), 1,36-1,57 (m, 2H)	J

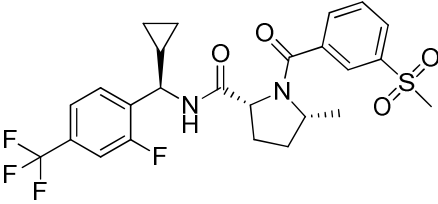
581	 (4S)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-4-hidróxi-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 544,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,57 (d, J=8,04 Hz, 2 H), 7,36 (d, J=7,92 Hz, 2 H), 7,33 (t l, J=5,84 Hz, 1 H), 4,65 - 4,73 (m, 2 H), 4,49 - 4,57 (m, 1 H), 4,40 - 4,46 (m, 1 H), 4,06 - 4,16 (m, 4 H), 3,81 (d l, J=11,03 Hz, 1 H), 3,75 (d l, J=12,72 Hz, 1 H), 3,60 - 3,70 (m, 2 H), 3,38 - 3,46 (m, 1 H), 2,93 (dd, J=12,72,	M

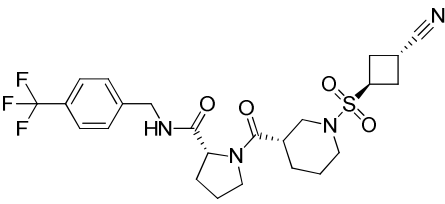
			11,03 Hz, 1 H), 2,78 (td, J=12,36, 2,66 Hz, 1 H), 2,62 - 2,73 (m, 2 H), 2,05 (ddd, J=13,04, 8,50, 4,02 Hz, 1 H), 1,89 (d l, J=13,36 Hz, 1 H), 1,78 - 1,84 (m, 1 H), 1,59 - 1,70 (m, 2 H), 1,49 - 1,58 (m, 1 H)	
582	 1-(((3S)-1-((3-1H-pirazol-1-yl)-1-azetidinyl)sulfonyl)-3-piperidinyl)carbonyl)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 569,2 (M+Na)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,30 - 8,79 (m, 1 H), 7,84 (s l, 1 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,37 - 7,52 (m, 2 H), 6,30 (s,	M

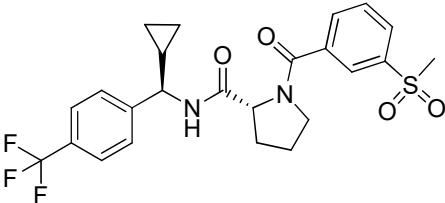
			1 H), 5,19 - 5,36 (m, 1 H), 4,26 - 4,55 (m, 4 H), 4,08 - 4,26 (m, 5 H), 3,42 - 3,81 (m, 6 H), 2,63 - 2,97 (m, 3 H), 1,34 - 2,41 (m, 9 H)	
583	 N-(2-cloro-3-metoxibenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 524,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,23 - 8,64 (m, 1 H), 7,19 - 7,36 (m, 1 H), 7,03 - 7,12 (m, 1 H), 6,82 - 7,00 (m, 1 H), 3,43 - 4,54 (m, 16 H), 2,60 - 2,94 (m, 3 H), 2,05 - 2,36 (m, 1	A

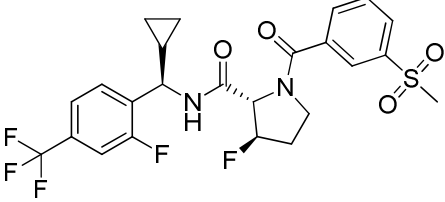
			H), 1,35 - 2,04 (m, 6 H)	
584	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(dimetilamino)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 478,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,46 - 8,70 (m, 1 H), 7,56 - 7,75 (m, 3 H), 7,14 - 7,32 (m, 1 H), 6,55 - 6,92 (m, 3 H), 4,56 - 4,61 (m, 1 H), 4,30 (d, J=19,40, 7,85 Hz, 1 H), 3,36 - 3,60 (m, 2 H), 2,82 - 2,97 (m, 6 H), 2,06 - 2,22 (m, 1 H), 1,64 -	C

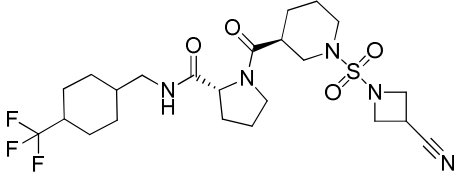
			1,82 (m, 3 H), 1,00 - 1,25 (m, 1 H), 0,10 - 0,62 (m, 4 H)	
585	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-D-prolinamida, 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 522,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,04 - 8,56 (m, 1 H), 6,98 - 7,23 (m, 3 H), 4,76 - 4,98 (m, 1 H), 4,25 - 4,49 (m, 1 H), 4,01 - 4,12 (m, 2 H), 3,88 - 3,99 (m, 2 H), 3,74 - 3,86 (m, 4 H), 3,47 - 3,68 (m, 4 H), 2,60 - 2,90 (m, 3 H), 2,01 - 2,35 (m, 1	A

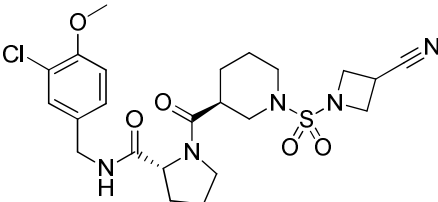
			H), 1,63 - 1,98 (m, 5 H), 1,23 - 1,56 (m, 5 H)	
586	 (5R)-N-((R)- ciclopropil(2-fluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-5-metil-1-(3- (metilsulfonil)benzoil)- D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 527,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,95 - 8,14 (m, 2 H), 7,60 - 7,93 (m, 3 H), 7,46 - 7,58 (m, 1 H), 7,39 - 7,45 (m, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 1 H), 3,79 - 4,93 (m, 3 H), 2,88 - 3,19 (m, 3 H), 2,50 - 2,73 (m, 1 H), 1,95 - 2,27 (m, 2 H), 1,65 -	C

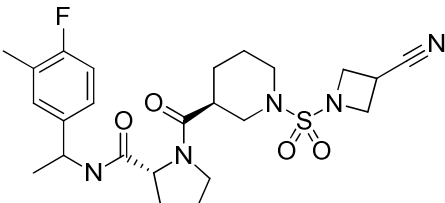
			1,86 (m, 1 H), 1,00 - 1,62 (m, 4 H), 0,53 - 0,73 (m, 2 H), 0,29 - 0,53 (m, 2 H)	
587	 1-(((3S)-1-((<i>trans</i>-3-cianociclobutil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 527,2 (M+H)+	¹H RMN (Metanol-d₄) δ: 7,75 - 7,59 (m, 2H), 7,58 - 7,41 (m, 2H), 4,69 - 4,51 (m, 1H), 4,51 - 4,46 (m, 1H), 4,46 - 4,40 (m, 1H), 4,20 - 4,06 (m, 1H), 3,88 - 3,80 (m, 1H), 3,79 - 3,69 (m, 2H), 3,57 - 3,41 (m, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,03 - 2,67 (m, 7H), 2,31 - 2,19 (m, 1H), 2,18	R

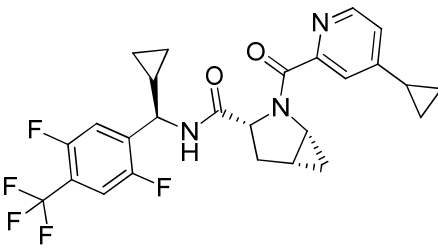
			- 1,88 (m, 4H), 1,88 - 1,74 (m, 1H), 1,71 - 1,46 (m, 2H)	
588	 N-((R)-ciclopropil(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 495,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,44 - 8,72 (m, 1H), 6,51 - 8,11 (m, 8H), 3,89 - 4,58 (m, 2H), 3,40 - 3,66 (m, 2H), 3,24 - 3,30 (m, 3H), 2,16 - 2,33 (m, 1H), 1,69 - 1,96 (m, 3H), 0,82 - 1,25 (m, 1H), -0,14 - 0,64 (m, 4 H)	A

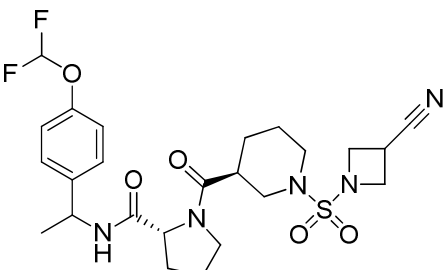
589	 (3R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-3-fluoro-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 531,0 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,14 (s, 1 H), 8,06 - 8,11 (m, 1 H), 7,84 (d, J=7,66 Hz, 1 H), 7,70 - 7,75 (m, 1 H), 7,64 - 7,70 (m, 1 H), 7,47 - 7,52 (m, 1 H), 7,41 - 7,46 (m, 1 H), 7,37 (d, J=9,99 Hz, 1 H), 5,27 - 5,65 (m, 1 H), 4,87 - 5,12 (m, 1 H), 4,37 - 4,65 (m, 1 H), 3,52 - 3,78 (m, 2 H), 3,06 - 3,19 (m, 3	C

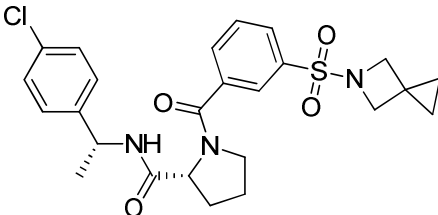
			H), 2,22 - 2,57 (m, 2 H), 1,13 - 1,36 (m, 1 H), 0,63 - 0,75 (m, 1 H), 0,53 - 0,63 (m, 1 H), 0,22 - 0,52 (m, 2 H)	
590	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-D-prolinamida, 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 534,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,04 - 8,20 (m, 1 H), 7,64 - 7,77 (m, 1 H), 7,70 (d l, J=4,25 Hz, 1 H), 4,17 - 4,38 (m, 1 H), 3,98 - 4,12 (m, 2 H), 3,85 - 3,97 (m, 2 H), 3,73 - 3,84 (m, 1 H), 3,29 - 3,67 (m, 4 H), 3,02 -	A

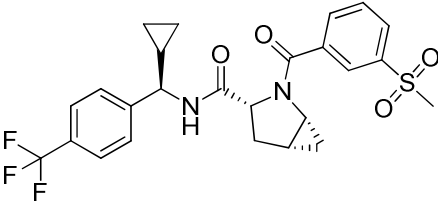
			3,19 (m, 1 H), 2,60 - 2,99 (m, 3 H), 1,99 - 2,30 (m, 2 H), 1,80 - 1,93 (m, 3 H), 0,83 - 1,37 (m, 3 H)	
591	 N-(3-cloro-4-metoxibenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 524,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,20 - 8,62 (m, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 7,14 - 7,19 (m, 1 H), 7,05 - 7,13 (m, 1 H), 4,12 - 4,49 (m, 3 H), 4,01 - 4,09 (m, 2 H), 3,89 - 3,98 (m, 2 H), 3,77 - 3,87 (m, 4 H), 3,36 - 3,71 (m, 4	A

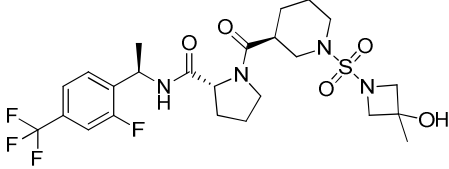
			H), 2,60 - 2,87 (m, 3 H), 2,03 - 2,29 (m, 1 H), 1,66 - 1,96 (m, 5 H), 1,35 - 1,55 (m, 2 H)	
592	 (2R)-1-((S)-1-((3-cianoazetidin-1-yl)sulfonyl)piperidin-3-carbonyl)-N-(1-(4-fluoro-3-metilfenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 506,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,01 - 8,60 (m, 1 H), 6,92 - 7,37 (m, 3 H), 4,76 - 4,98 (m, 1 H), 4,23 - 4,52 (m, 1 H), 3,42 - 4,13 (m, 10 H), 2,61 - 2,92 (m, 3 H), 1,64 - 2,40 (m, 8 H), 1,21 - 1,60 (m, 5 H)	A

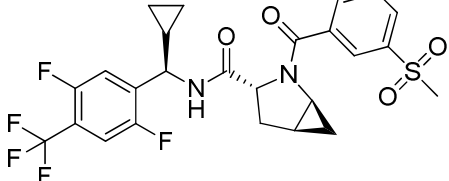
593	 (1R,3R,5R)-N-((R)-cyclopropyl(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((4-ciclopropil-2-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 506,2 (M+H)⁺	¹H RMN (Metanol-d₄) δ: 8,69 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 5,2, 0,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 4,83 (dd, J = 11,4, 3,9 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 8,9, 6,9 Hz, 1H), 3,09 (td, J = 6,3, 2,6 Hz, 1H), 2,52 (td, J = 12,4, 6,3 Hz, 1H), 2,09 – 1,93 (m, 1H), 1,75 (dd, J = 13,6, 3,9 Hz, 1H), 1,66 – 1,55 (m, 1H), 1,18 – 1,02 (m, 1H), 1,00	Q

			- 0,95 (m, 1H), 0,95 - 0,88 (m, 2H), 0,88 - 0,80 (m, 2H), 0,69 - 0,59 (m, 1H), 0,57 - 0,47 (m, 1H), 0,46 - 0,39 (m, 1H), 0,39 - 0,23 (m, 2H)	
594	 (2R)-1-((S)-1-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)-N-(1-(4-(difluorometóxi)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 540,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,06 - 8,59 (m, 1H), 6,98 - 7,45 (m, 5H), 4,24 - 5,05 (m, 2H), 4,01 - 4,13 (m, 2H), 3,86 - 3,98 (m, 2H), 3,71 - 3,84 (m, 1H), 3,46 - 3,67 (m, 4H), 2,60 -	A

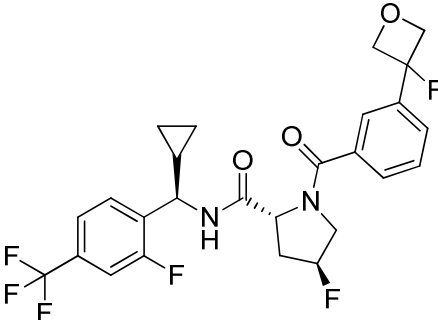
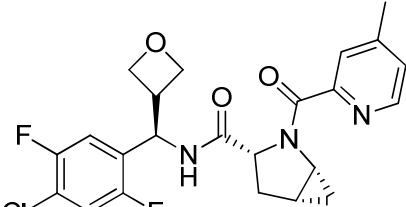
			2,92 (m, 3 H), 1,34 - 2,33 (m, 11 H)	
595	 1-((3-(5-azaspiro[2.3]hex-5-ylsulfonil)fenil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-clorofenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (NEG.) m/z: 500,2 (M-H)	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,12 (s, 1 H), 7,91 - 8,02 (m, 2 H), 7,76 (q, J = 6,8, 7,3 Hz, 2 H), 7,32 (d, J = 0,8 Hz, 4 H), 4,97 - 5,10 (m, 1 H), 4,59 (dd, J = 6,0, 8,3 Hz, 1 H), 3,89 (s, 4 H), 3,57 - 3,69 (m, 1 H), 3,52 (dt, J = 6,0, 10,6 Hz, 1 H), 2,28 -	A

			2,37 (m, 1 H), 1,87 - 1,97 (m, 3 H), 1,49 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,47 (s, 4 H).	
596	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 507,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,40 - 8,72 (m, 1 H) 7,89 - 8,21 (m, 3 H) 7,38 - 7,82 (m, 5 H) 3,70 - 5,07 (m, 2 H) 3,23 - 3,28 (m, 4 H) 2,53 - 2,61 (m, 1 H) 1,78 (dd, J=13,56, 3,57 Hz, 1 H) 1,54 - 1,73 (m, 1 H) 0,65 - 1,19 (m, 3 H) -0,30 - 0,60 (m, 4 H)	A

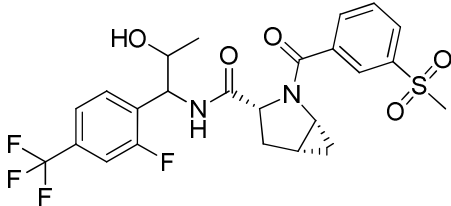
597	 N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-1-(((3S)-1-((3-hidróxi-3-metil-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 565,2 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,50 (d, 1, J=7,46 Hz, 1H), 7,37-7,46 (m, 2H), 7,31 (d, J=10,37 Hz, 1H), 5,22 (quin, J=7,18 Hz, 1H), 4,57 (dd, J=2,12, 8,03 Hz, 1H), 3,90 (dd, J=5,39, 8,09 Hz, 2H), 3,75-3,85 (m, 2H), 3,70-3,75 (m, 2H), 3,53-3,66 (m, 2H), 3,04 (dd, J=10,73, 12,49 Hz, 1H), 2,70-2,88 (m, 2H), 2,30-2,39 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 1H),	A

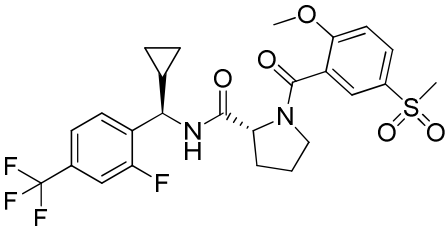
			1,96-2,08 (m, 2H), 1,81-1,90 (m, 2H), 1,62-1,73 (m, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,45 (d, J=6,95 Hz, 3H)	
598	 (1S,3R,5S)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-(metilsulfonyl)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 544,2 (M+H) ⁺	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 9,14 - 9,43 (m, 2 H), 8,56 - 8,72 (m, 1 H), 7,41 (d l, J=6,12 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J=9,48, 5,65 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J=10,06, 5,49 Hz, 1 H), 4,76 (dd, J=8,40, 2,80 Hz, 1 H), 4,49 (dd, J=8,55, 6,89	C

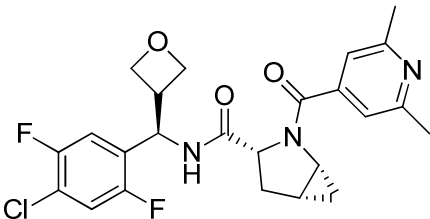
			Hz, 1 H), 3,22 - 3,30 (m, 1 H), 3,18 (s, 3 H), 2,76 (ddd, J=13,61, 7,44, 2,70 Hz, 1 H), 2,01 - 2,17 (m, 2 H), 1,20 - 1,33 (m, 1 H), 1,11 - 1,20 (m, 1 H), 0,82 (td, J=5,08, 2,80 Hz, 1 H), 0,66 - 0,77 (m, 1 H), 0,56 - 0,66 (m, 1 H), 0,40 - 0,52 (m, 2 H)	

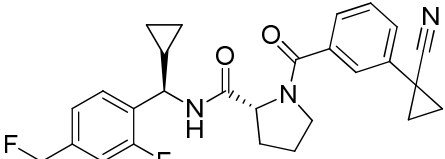
599	 (4S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-fluoro-1-(3-(3-fluoro-3-oxetanil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 527,1 (M+H)⁺	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 7,46 – 8,01 (m, 7 H), 5,26 – 5,51 (m, 1 H), 4,84 – 5,25 (m, 4 H), 4,73 – 4,76 (m, 1 H), 3,73 – 4,30 (m, 3 H), 2,66 – 2,82 (m, 1 H), 2,02 – 2,29 (m, 1 H), 1,03 – 1,50 (m, 1 H), 0,05 – 0,89 (m, 4 H).	Q
600	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((4-metil-3-piridinil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 462,1 (M+H)⁺	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,41 (d, J = 0,8, 5,0, 75,4 Hz, 1 H), 7,68 (dt, J = 0,8, 1,7,	Q

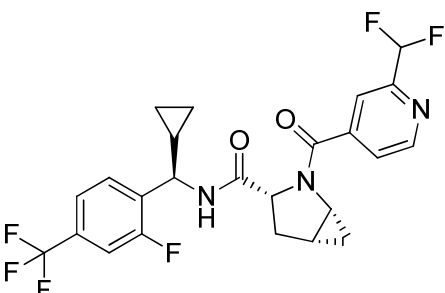
	metil-2- piridinil)carbonil)-2- azabicyclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida		13,4 Hz, 1 H), 7,31 - 7,42 (m, 2 H), 7,07 - 7,32 (m, 2 H), 5,20 - 5,62 (m, 2 H), 4,95 (dd, J = 3,7, 11,4 Hz, 1 H), 4,82 - 4,86 (m, 1 H), 4,60 - 4,71 (m, 2 H), 4,50 - 4,60 (m, 1 H), 4,40 (t, 1 H), 4,06 (dt, J = 6,1, 14,7 Hz, 1 H), 3,82 (dtd, J = 3,0, 6,1, 86,9 Hz, 2 H), 3,46 - 3,57 (m, 1 H), 3,37 (s, 1 H), 2,72 - 2,83 (m, 1 H), 2,58 -	

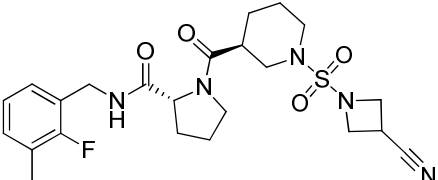
			2,70 (m, 1 H), 2,46 (d, J = 16,8 Hz, 5 H), 1,89 - 1,99 (m, 2 H), 1,69 - 1,78 (m, 1 H), 1,59 - 1,68 (m, 1 H), 1,13 (td, J = 2,6, 5,4 Hz, 1 H), 0,83 - 0,92 (m, 1 H), 0,68 - 0,79 (m, 1 H).	
601	 (1R,3R,5R)-N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxiopropil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 529,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,27 - 8,57 (m, 1 H) 7,39 - 8,22 (m, 7 H) 4,71 - 5,15 (m, 3 H) 3,59 - 3,91 (m, 1 H) 3,23 - 3,28 (m, 4 H) 2,53 - 2,60 (m, 1 H) 1,54 -	A

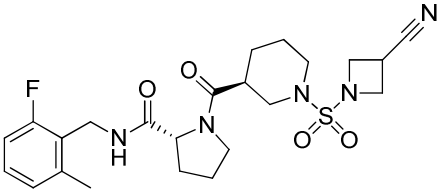
			1,83 (m, 2 H) 0,47 - 1,13 (m, 5 H)	
602	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-metóxi-5-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 543,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,30 - 8,67 (m, 1 H), 7,96 (ddd, J=8,79, 6,58, 2,40 Hz, 1 H), 7,46 - 7,72 (m, 4 H), 7,29 - 7,39 (m, 1 H), 4,13 - 4,63 (m, 2 H), 3,88 - 3,95 (m, 3 H), 3,42 - 3,53 (m, 1 H), 3,13 - 3,25 (m, 4 H), 2,10 - 2,23 (m, 1 H),	C

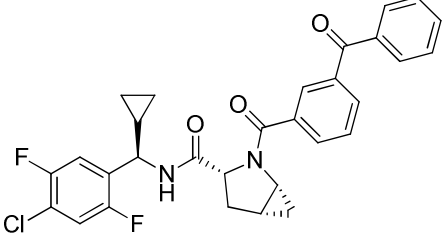
			1,76 - 1,86 (m, 1 H), 1,64 - 1,83 (m, 3 H), 0,86 - 1,26 (m, 1 H), - 0,07 - 0,65 (m, 4 H)	
603	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanyl)metil)-2-((2,6-dimetil-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 476,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 7,35 - 7,43 (m, 3 H), 7,27 (dd, J = 6,3, 9,4 Hz, 1 H), 5,54 - 5,60 (m, 1 H), 4,92 (dd, J = 4,0, 11,4 Hz, 1 H), 4,84 (dd, J = 6,5, 7,7 Hz, 1 H), 4,67 (dd, J = 6,4, 7,8 Hz, 1 H), 4,60 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,38 (t, 1 H), 3,46 -	Q

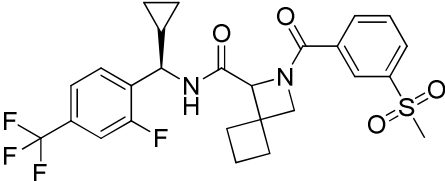
			3,56 (m, 1 H), 3,27 (td, J = 2,6, 6,2 Hz, 1 H), 2,61 – 2,70 (m, 1 H), 2,54 (s, 1 H), 1,90 (dd, J = 4,0, 13,6 Hz, 1 H), 1,74 – 1,82 (m, 1 H), 1,22 (td, J = 2,6, 5,4 Hz, 1 H), 0,80 – 0,88 (m, 1 H).	
604	 1-(3-(1-cianociclopropil)benzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 500,0 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,30 – 7,83 (m, 8 H), 4,41 – 5,03 (m, 2 H), 3,22 – 3,77 (m, 2 H), 2,32 – 2,60 (m, 1 H), 1,97 –	C

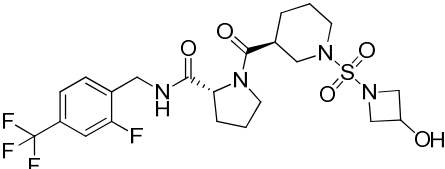
			2,21 (m, 2 H), 1,74 - 1,96 (m, 3 H), 1,39 - 1,54 (m, 2 H), 1,16 - 1,27 (m, 1 H), 0,19 - 0,78 (m, 4 H)	
605	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((2-(difluorometil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 498,1 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,55 - 9,02 (m, 2 H), 8,02 - 8,13 (m, 1 H), 7,87 - 7,98 (m, 1 H), 7,71 - 7,84 (m, 1 H), 7,48 - 7,69 (m, 2 H), 6,71 - 7,07 (m, 1 H), 5,10 - 5,17 (m, 1 H), 4,63 - 4,70 (m, 1 H), 3,34 - 3,39	Q

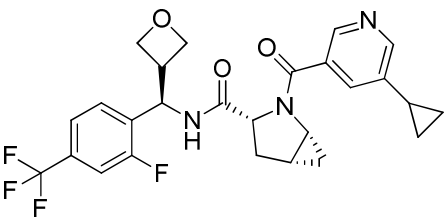
			(m, 1 H), 2,73 – 2,95 (m, 1 H), 1,94 – 2,06 (m, 1 H), 1,72 – 1,93 (m, 1 H), 1,32 – 1,43 (m, 1 H), 1,22 – 1,30 (m, 1 H), - 0,05 – 1,14 (m, 5 H).	
606	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(2-fluoro-3-metilbenzil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 492,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,18 - 8,62 (m, 1 H), 7,00 - 7,20 (m, 3 H), 4,18 - 4,50 (m, 3 H), 4,00 - 4,10 (m, 2 H), 3,88 - 3,98 (m, 2 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 3,34 - 3,68 (m, 4	A

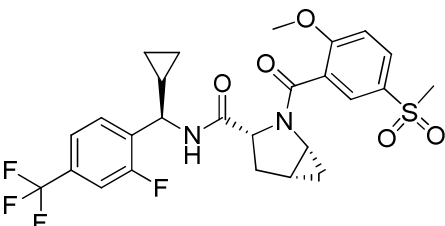
			H), 2,61 - 2,86 (m, 3 H), 2,01 - 2,33 (m, 4 H), 1,66 - 1,99 (m, 5 H), 1,35 - 1,56 (m, 2 H)	
607	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-fluoro-6-metilbenzil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 492,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,88 - 8,41 (m, 1 H), 7,14 - 7,27 (m, 1 H), 6,92 - 7,10 (m, 2 H), 4,17 - 4,47 (m, 3 H), 3,99 - 4,10 (m, 2 H), 3,86 - 3,96 (m, 2 H), 3,71 - 3,85 (m, 1 H), 3,40 - 3,66 (m, 4 H), 2,60 - 2,88 (m, 3 H), 2,11 -	A

			2,35 (m, 3 H), 1,33 - 2,02 (m, 8 H)	
608	 (1R,3R,5R)-2-(3-benzoylbenzoyl)-N-((R)-(4-chloro-2,5-difluorophenyl)(ciclopropil)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 535,1 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,59 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,01 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,96 (dt, J = 1,5, 7,7 Hz, 1 H), 7,91 (dt, J = 1,4, 7,8 Hz, 1 H), 7,72 - 7,82 (m, 2 H), 7,67 - 7,75 (m, 2 H), 7,60 (q, J = 6,8, 7,6 Hz, 3 H), 7,48 (dd, J = 6,3, 9,8 Hz, 1 H), 4,93 (dd, J =	Q

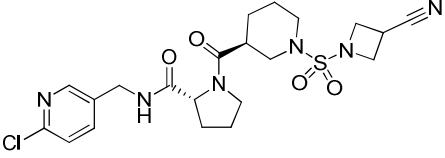
			3,5, 11,3 Hz, 1 H), 4,48 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,35 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 1,70 (dd, J = 3,6, 13,6 Hz, 2 H), 1,10 - 1,21 (m, 1 H), 0,98 - 1,03 (m, 1 H), 0,70 (dd, J = 5,3, 9,2 Hz, 1 H), 0,48 - 0,57 (m, 1 H), 0,43 (t, J = 8,8 Hz, 1 H).	
609	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azaespiro[3.3]heptano-1-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 539,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,82 - 8,38 (m, 3 H), 7,29 - 7,79 (m, 4 H), 6,54 - 7,22 (m, 1 H), 4,48 -	C

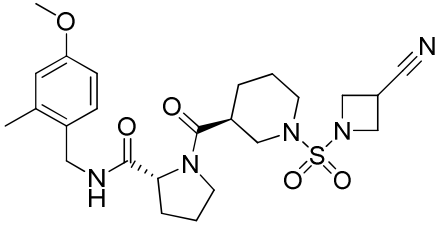
			4,86 (m, 2 H), 4,08 - 4,46 (m, 2 H), 2,94 - 3,23 (m, 3 H), 1,73 - 2,60 (m, 6 H), 1,17 - 1,37 (m, 1 H), 0,24 - 0,79 (m, 4 H)	
610	 N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-1-(((3S)-1-((3-hidróxi-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 559,0 (M+Na)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ 7,29- 7,50 (m, 4H), 4,54-4,61 (m, 2H), 4,43- 4,54 (m, 2H), 3,99-4,06 (m, 2H), 3,72- 3,86 (m, 4H), 3,55-3,63 (m, 2H), 2,96 (dd, J=10,83, 12,59 Hz, 1H), 2,66- 2,83 (m, 2H), 2,36-2,45 (m,	J

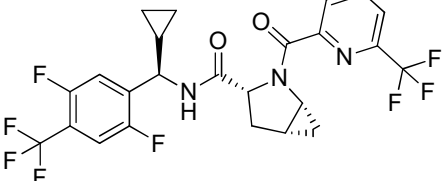
			1H), 2,09-2,22 (m, 1H), 1,98-2,09 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,59-1,72 (m, 2H), 1,48-1,59 (m, 1H)	
611	 (1R,3R,5R)-2-((5-ciclopropil-3-piridinil)carbonil)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 504,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm 8,70 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,82 (t, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,45 - 7,59 (m, 2 H), 5,65 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 4,99 (dd, J = 4,2, 11,4 Hz, 1 H), 4,61 - 4,70 (m, 2 H), 4,40 (t, J =	Q

			6,1 Hz, 1 H), 3,54 (dd, J = 7,4, 14,5 Hz, 1 H), 2,66 (td, J = 6,4, 12,7 Hz, 1 H), 2,08 (ddd, J = 5,0, 8,5, 13,4 Hz, 1 H), 1,86 – 1,93 (m, 1 H), 1,74 – 1,86 (m, 1 H), 1,09 – 1,18 (m, 1 H), 0,78 – 0,92 (m, 3 H).	
612	 (1R,3R,5R)-N-((R)- ciclopropil(2-fluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-2-(2-metóxi-5- (metilsulfonil)benzoil)- 2-	LCMS- APCI (POS.) m/z: 555,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,54 (s, 1 H), 7,96 (dd, J = 2,5, 8,8, 15,9 Hz, 1 H), 7,53 – 7,71 (m, 2 H), 7,32 –	Q

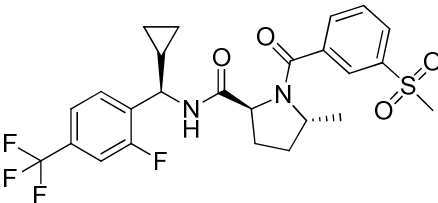
	azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida		7,48 (m, 1 H), 4,84 (dd, J = 3,1, 11,3 Hz, 1 H), 4,58 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 4,34 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 3,18 (s, 2 H), 2,98 (td, J = 2,5, 6,2 Hz, 1 H), 1,74 (dd, J = 13,8, 33,6 Hz, 1 H), 1,54 (dt, J = 5,8, 11,5 Hz, 1 H), 1,12 - 1,23 (m, 1 H), 0,93 (td, J = 2,5, 5,1 Hz, 1 H), 0,42 - 0,62 (m, 2 H), 0,21 - 0,41 (m, 2 H).	

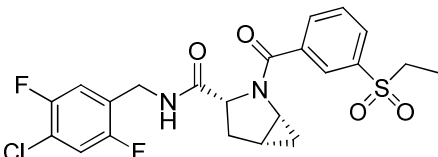
613	 N-((6-cloro-3-piridinil)metil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 495,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,71* (t, J=5,77 Hz, 1 H), 8,38 (t, J=6,03 Hz, 1 H), 8,25 - 8,33 (m, 1 H), 7,69 (dd, J=8,24, 2,40 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=8,17 Hz, 1 H), 4,20 - 4,51 (m, 3 H), 4,02 - 4,10 (m, 2 H), 3,90 - 3,98 (m, 2 H), 3,76 - 3,83 (m, 1 H), 3,29 - 3,69 (m, 4 H), 2,70 - 2,90 (m, 2 H), 2,64 (tt, J=11,09, 3,50 Hz, 1 H),	C

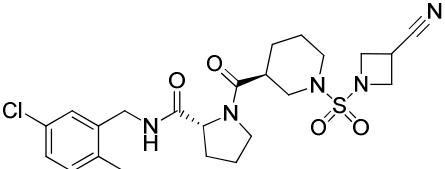
			2,23 - 2,30* (m, 1 H), 2,15 - 2,23* (m, 1 H), 2,05 - 2,13 (m, 1 H), 1,63 - 1,96 (m, 5 H), 1,34 - 1,54 (m, 2 H). 0 espectro aparece como mistura 2:1 de rotâmeros, *denota picos de rotâmeros mínimos resolvidos.	
614	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-metóxi-2-metilbenzil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 504,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,98 - 8,42 (m, 1 H), 7,04 - 7,17 (m, 1 H), 6,64 - 6,79 (m, 2 H), 4,01 - 4,50 (m, 5 H), 3,40 -	A

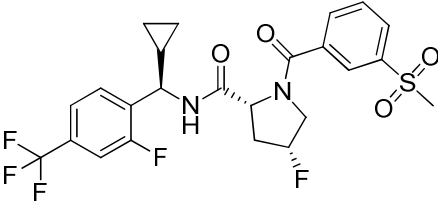
			3,99 (m, 10 H), 2,56 - 2,90 (m, 3 H), 2,01 - 2,34 (m, 4 H), 1,32 - 1,99 (m, 7 H)	
615	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((6-(trifluorometil)-2-piridinil)carbonil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 534,1 (M+H)+	¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,94 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,50 (t, 1H), 8,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,34 - 8,19 (m, 4H), 7,99 (dd, J = 9,4, 5,8 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 9,4, 5,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 11,1, 5,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 11,1, 5,6 Hz, 1H), 5,71	Q

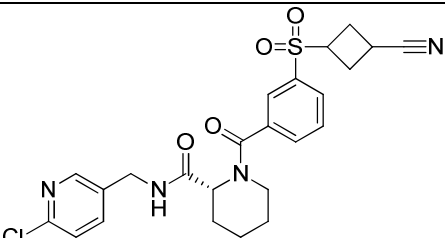
			(dd, J = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 11,4, 3,3 Hz, 1H), 4,76 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,05 (td, J = 6,3, 2,5 Hz, 1H), 3,99 (td, J = 6,3, 2,3 Hz, 1H), 3,03 (td, J = 12,6, 6,0 Hz, 1H), 2,11 (dd, J = 13,6, 2,9 Hz, 1H), 1,95 (dd, J = 13,5, 3,4 Hz, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,85 - 1,73 (m, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 1H), 1,31 -	

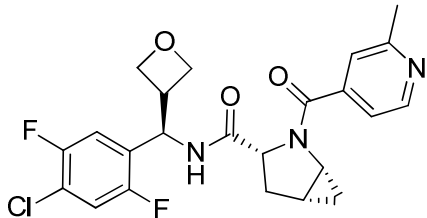
			1,14 (m, 2H), 1,02 - 0,91 (m, 1H), 0,89 - 0,78 (m, 2H), 0,78 - 0,67 (m, 2H), 0,67 - 0,58 (m, 2H), 0,57 - 0,47 (m, 2H), 0,25 - 0,12 (m, 1H), 0,04 - -0,05 (m, 1H)	
616	 (5R)-N-((R)- ciclopropil(2-fluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-5-metil-1-(3- (metilsulfonil)benzoil)- L-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 527,2 (M+H) ⁺	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,83 - 8,15 (m, 3 H), 7,58 - 7,81 (m, 2 H), 7,46 - 7,57 (m, 1 H), 7,39 - 7,46 (m, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 1 H), 3,85 - 4,86 (m, 3 H), 2,91 -	C

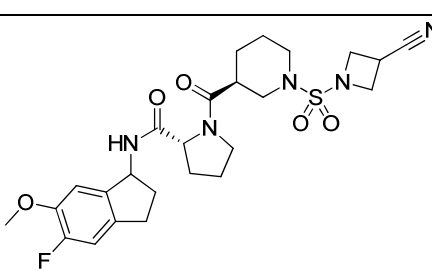
			3,19 (m, 3 H), 2,49 - 2,71 (m, 1 H), 1,98 - 2,28 (m, 2 H), 1,70 - 1,87 (m, 1 H), 0,89 - 1,41 (m, 4 H), 0,53 - 0,73 (m, 2 H), 0,30 - 0,52 (m, 2 H)	
617	 (1R,3R,5R)-N-(4-cloro-2,5-difluorobenzil)-2-(3-(etilsulfonyl)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 483,0 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,28 - 8,68 (m, 1 H), 7,31 - 8,21 (m, 6 H), 4,53 - 4,99 (m, 1 H), 4,21 - 4,40 (m, 2 H), 3,24 - 3,38 (m, 3 H), 2,56 - 2,67 (m, 1 H), 1,63 - 2,00 (m, 2	C

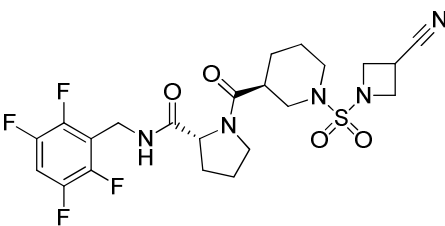
			H), 0,75 - 1,27 (m, 5 H)	
618	 N-(5-cloro-2-metilbenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 508,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,22 (t 1, J=5,84 Hz, 1 H), 6,92 - 7,32 (m, 3 H), 4,11 - 4,55 (m, 3 H), 3,98 - 4,09 (m, 2 H), 3,85 - 3,98 (m, 2 H), 3,73 - 3,85 (m, 1 H), 3,41 - 3,72 (m, 4 H), 3,31 - 3,41 (m, 3 H), 2,62 - 2,93 (m, 3 H), 2,05 - 2,16 (m, 1	A

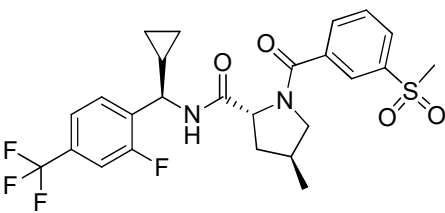
			H), 1,61 - 2,00 (m, 5 H), 1,23 - 1,59 (m, 2 H)	
619	 (4R)-N-((R)- ciclopropil(2-fluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-4-fluoro-1-(3- (metilsulfonil)benzoil)- D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 531,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,54 - 8,68 (m, 1 H), 7,21 - 8,18 (m, 7 H), 5,12 - 5,42 (m, 1 H), 4,25 - 4,78 (m, 2 H), 3,57 - 4,10 (m, 2 H), 3,18 - 3,29 (m, 3 H), 2,53 - 2,61 (m, 1 H), 2,04 - 2,30 (m, 1 H), 1,05 - 1,33 (m, 1 H), 0,45 - 0,67 (m, 1	C

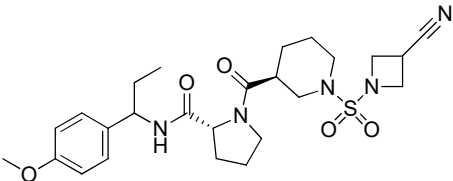
			H), 0,03 - 0,44 (m, 3 H)	
620	 (2R)-N-((6-cloro-3-piridinil)metil)-1-((3-((<i>cis</i>-3-cianociclobutil)sulfonil)fenil)carbonil)-2-piperidinacarboxamida, (2R)-N-((6-cloro-3-piridinil)metil)-1-((3-((<i>trans</i>-3-cianociclobutil)sulfonil)fenil)carbonil)-2-piperidinacarboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 501,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,22-8,75 (m, 2H), 7,65-8,04 (m, 5H), 7,44-7,55 (m, 1H), 5,05-5,20 (m, 1H), 3,98-4,53 (m, 5H), 3,13-3,44 (m, 2H), 2,54-2,67 (m, 4H), 2,17-2,28 (m, 1H), 1,22-1,74 (m, 5H)	L

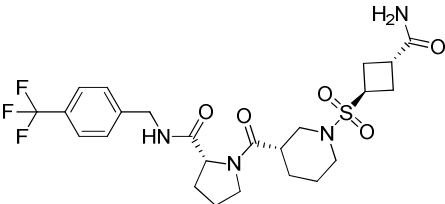
621	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((2-metil-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 462,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm 8,57 (dd, J = 0,8, 5,2 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,54 (dd, J = 0,7, 1,6, 5,2 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 6,1, 9,5 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J = 6,3, 9,4 Hz, 1 H), 5,57 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,94 (dd, J = 4,0, 11,4 Hz, 1 H), 4,84 (dd, J = 6,5, 7,7 Hz, 1 H), 4,67 (dd, J = 6,4, 7,8 Hz, 1 H), 4,60 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,38 (t, 1 H), 3,46 -	Q

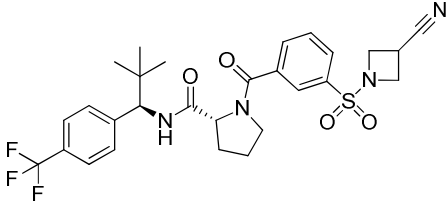
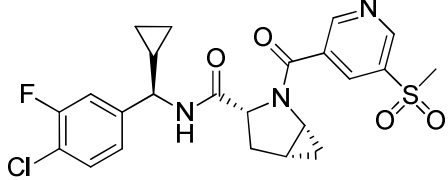
			3,56 (m, 1 H), 3,37 (s, 2 H), 3,28 (td, J = 2,6, 6,2 Hz, 1 H), 2,63 - 2,71 (m, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 1,90 (dd, J = 4,0, 13,5 Hz, 1 H), 1,74 - 1,82 (m, 1 H), 1,23 (td, J = 2,6, 5,3 Hz, 1 H), 0,85 (dtd, J = 1,1, 5,7, 9,1 Hz, 1 H).	
622	 (2R)-1-((S)-1-((3-cianoazetidín-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)-N-(5-fluoro-6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-	LCMS-ESI (POS.) m/z: 534,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,96 - 8,53 (m, 1 H), 6,81 - 7,17 (m, 2 H), 5,15 - 5,32 (m, 1 H), 4,18 - 4,51 (m, 1	A

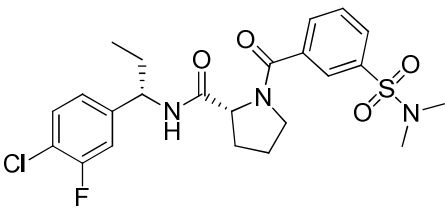
	il)pirrolidina-2-carboxamida		H), 4,00 - 4,13 (m, 2 H), 3,88 - 3,99 (m, 2 H), 3,74 - 3,87 (m, 4 H), 3,44 - 3,72 (m, 4 H), 2,58 - 2,94 (m, 5 H), 2,08 - 2,43 (m, 2 H), 1,63 - 2,06 (m, 6 H), 1,30 - 1,57 (m, 2 H)	
623	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2,3,5,6-tetrafluorobenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 532,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,25 - 8,74 (m, 1 H), 7,70 - 7,90 (m, 1 H), 4,18 - 4,51 (m, 3 H), 4,00 - 4,10 (m, 2 H), 3,88 - 3,97 (m, 2 H), 3,72 -	A

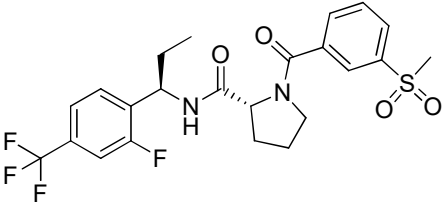
			3,84 (m, 1 H), 3,36 - 3,65 (m, 4 H), 2,57 - 2,86 (m, 3 H), 1,80 - 2,27 (m, 4 H), 1,63 - 1,79 (m, 2 H), 1,30 - 1,57 (m, 2 H)	
624	 (4S)-N-((R)- ciclopropil(2-fluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-4-metil-1-(3- (metilsulfonil)benzoil)- D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 527,0 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,47 - 8,77 (m, 1 H), 7,52 - 8,09 (m, 7 H), 4,22 - 4,65 (m, 2 H), 3,53 - 3,76 (m, 1 H), 3,22 - 3,30 (m, 3 H), 3,01 - 3,14 (m, 1 H), 2,11 - 2,35 (m, 1 H), 1,76 - 1,99 (m, 2	C

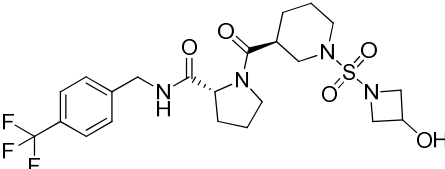
			H), 0,83 - 1,30 (m, 4 H), -0,07 - 0,63 (m, 4 H)	
625	 (2R)-1-((S)-1-((3-cianoazetidin-1-yl)sulfonyl)piperidin-3-carbonyl)-N-(1-(4-metoxifenil)propil)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 518,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,87 - 8,52 (m, 1 H), 6,77 - 7,31 (m, 4 H), 4,55 - 4,71 (m, 1 H), 4,25 - 4,49 (m, 1 H), 3,89 - 4,13 (m, 4 H), 3,72 (d l, J=2,60 Hz, 5 H), 3,43 - 3,66 (m, 4 H), 2,59 - 3,01 (m, 3 H), 1,99 - 2,33 (m, 1 H), 1,29 - 1,96 (m, 8	A

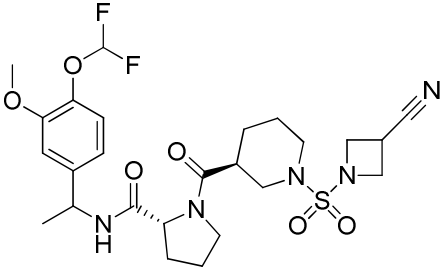
			H), 0,74 - 1,11 (m, 3 H)	
626	 1-(((3S)-1-((<i>trans</i>-3-carbamoylcyclobutyl)sulfonyl)-3-piperidinyl)carbonyl)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 545,2 (M+H)+	¹H RMN (Metanol-d₄) δ: 7,74 - 7,59 (m, 2H), 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 4,63 - 4,37 (m, 3H), 4,06 - 3,68 (m, 5H), 3,27 - 3,21 (m, 1H), 3,00 - 2,73 (m, 3H), 2,71 - 2,54 (m, 4H), 2,51 - 2,18 (m, 2H), 2,19 - 1,87 (m, 4H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,72 - 1,41 (m, 2H)	R

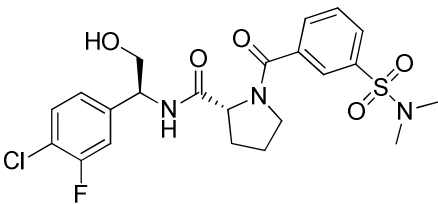
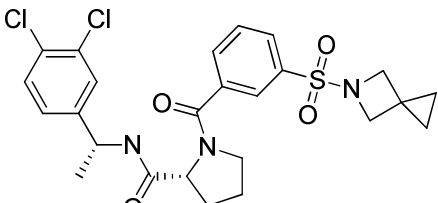
627	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)benzoi)l)-N-((1R)-2,2-dimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 577,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,06 - 8,48 (m, 1 H), 7,35 - 8,01 (m, 8 H), 4,67 - 4,83 (m, 1 H), 4,41 - 4,58 (m, 1 H), 4,02 (d 1, J=4,41 Hz, 2 H), 3,82 - 3,89 (m, 2 H), 3,43 - 3,65 (m, 3 H), 2,08 - 2,36 (m, 1 H), 1,54 - 1,89 (m, 3 H), 0,51 - 0,96 (m, 8 H)	A
628	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((5-	LCMS-ESI (POS.) m/z: 492,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,83 - 9,24 (m, 2 H), 8,25 - 8,67 (m, 2 H), 7,00 -	C

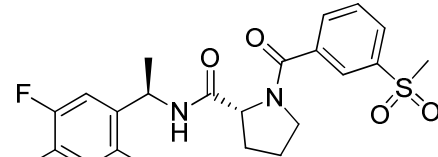
	(metilsulfonyl)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida		7,65 (m, 3 H), 4,96 (dd, J=11,42, 3,63 Hz, 1 H), 4,15 - 4,29 (m, 1 H), 3,32 - 3,40 (m, 4 H), 2,57 - 2,79 (m, 1 H), 1,56 - 1,88 (m, 2 H), 0,70 - 1,21 (m, 3 H), - 0,11 (s, 4 H)	
629	 N-((1S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propil)-1-(3-(dimetilsulfamoil)benzoi l)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 496,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,37 (d l, J=8,17 Hz, 1 H), 6,78 - 7,93 (m, 7 H), 4,35 - 4,78 (m, 2 H), 3,40 - 3,68 (m, 2 H), 2,50 - 2,67 (m, 6 H), 2,20 - 2,40 (m, 1	A

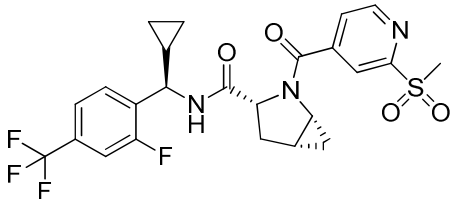
			H), 1,44 - 2,04 (m, 5 H), 0,68 - 0,95 (m, 3 H)	
630	 N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 501,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,29 - 8,63 (m, 1 H), 7,41 - 8,13 (m, 7 H), 4,64 - 5,09 (m, 1 H), 4,35 - 4,60 (m, 1 H), 3,41 - 3,66 (m, 2 H), 3,19 - 3,32 (m, 3 H), 2,14 - 2,33 (m, 1 H), 1,89 - 1,96 (m, 1 H), 1,65 - 2,00 (m, 3 H), 1,38 - 1,49 (m, 1	C

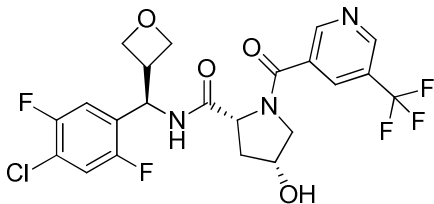
			H), 0,45 - 1,02 (m, 3 H)	
631	 1-(((3S)-1-((3-hidroxi-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 519,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 7,53 - 7,66 (m, 2 H), 7,31 - 7,45 (m, 3 H), 4,48 - 4,64 (m, 3 H), 4,37 - 4,47 (m, 1 H), 3,99 - 4,08 (m, 2 H), 3,71 - 3,86 (m, 4 H), 3,53 - 3,64 (m, 2 H), 2,89 - 3,04 (m, 1 H), 2,64 - 2,83 (m, 2 H), 2,44	M

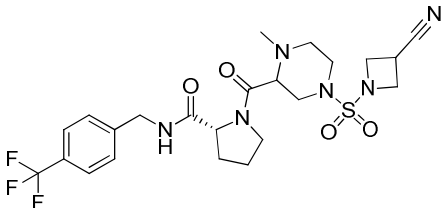
			(ddd, J=9,28, 6,29, 3,37 Hz, 1 H), 2,10 - 2,33 (m, 2 H), 1,99 - 2,09 (m, 2 H), 1,46 - 1,96 (m, 8 H), 1,22 - 1,35 (m, 1 H)	
632	 (2R)-1-((S)-1-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)-N-(1-(4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 570,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,05 - 8,62 (m, 1 H), 6,75 - 7,21 (m, 4 H), 4,76 - 5,04 (m, 1 H), 4,21 - 4,52 (m, 1 H), 3,72 - 4,15 (m, 8 H), 3,48 - 3,67 (m, 3 H), 3,17 (d, J=4,28 Hz, 1 H), 2,59 - 2,92 (m, 3	A

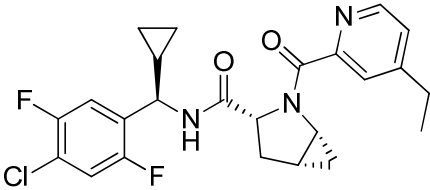
634	 N-((1S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-1-(3-(dimetilsulfamoyl)benzoyl)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 498,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,46 (d 1, J=7,66 Hz, 1 H), 7,16 - 7,97 (m, 7 H), 5,15 - 5,28 (m, 1 H), 4,82 (d 1, J=7,27 Hz, 1 H), 4,28 - 4,55 (m, 1 H), 3,60 (d 1, J=6,10 Hz, 2 H), 3,24 - 3,52 (m, 2 H), 2,57 - 2,71 (m, 6 H), 2,16 - 2,29 (m, 1 H), 1,67 - 1,97 (m, 3 H)	A
635	 1-((3-(5-chloro-4-fluorofenil)-5-azaspiro[2.3]hex-5-ilsulfonil)fenil)carboni	LCMS-APCI (NEG.) m/z: 534,1 (M-H)⁻	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,12 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,95 - 8,02 (m, 2 H),	A

	l)-N-((1R)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-D-prolinamida		7,69 – 7,81 (m, 2 H), 7,45 – 7,52 (m, 2 H), 5,00 (p, J = 6,7 Hz, 1 H), 4,59 (dd, J = 6,2, 8,2 Hz, 1 H), 3,89 (s, 4 H), 3,64 (dt, J = 7,3, 10,3 Hz, 1 H), 3,45 – 3,56 (m, 1 H), 2,26 – 2,43 (m, 1 H), 1,86 – 2,00 (m, 3 H), 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,47 (s, 4 H).	
636	 N-((1R)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)etil)-1-(3-(4-metilsulfonylfenil)pirrolidina-2-il)propan-1-amina	LCMS-ESI (POS.) m/z: 471,0 (M+H) ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,23 – 8,59 (m, 1 H), 7,18 – 8,13 (m, 6 H), 4,76 –	A

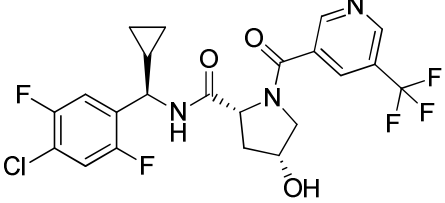
	(metilsulfonil)benzoil)- D-prolinamida		5,20 (m, 1 H), 4,25 - 4,61 (m, 1 H), 3,38 - 3,68 (m, 2 H), 3,22 - 3,35 (m, 3 H), 2,14 - 2,33 (m, 1 H), 1,69 - 2,02 (m, 3 H), 0,95 - 1,50 (m, 3 H)	
637	 (1R,3R,5R)-N-((R)- ciclopropil(2-fluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-2-((2- (metilsulfonil)-4- piridinil)carbonil)-2- azabicciclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 526,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,94 (d 1, J=4,67 Hz, 1 H), 8,76 (d 1, J=7,40 Hz, 1 H), 7,85 - 8,23 (m, 2 H), 7,52 - 7,77 (m, 3 H), 4,94 (d 1d, J=11,42, 2,34 Hz, 1 H), 4,57 (t 1, J=7,72 Hz, 1 H), 3,29 -	C

			3,34 (m, 3 H), 3,28 (s l, 1 H), 2,55 - 2,72 (m, 1 H), 1,57 - 1,80 (m, 2 H), -0,21 - 1,28 (m, 7 H)	
638	 (4R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-4-hidróxi-1-(5-(trifluorometil)-3-piridinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 520,1 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,99 - 9,13 (m, 2 H), 8,42 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,25 - 7,45 (m, 2 H), 5,63 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 4,57 - 4,77 (m, 3 H), 4,41 - 4,50 (m, 1 H), 4,36 (p, J = 5,3 Hz, 1 H), 3,75 (dd, J = 5,4, 10,4 Hz, 1 H), 3,55 (td, J =	Q

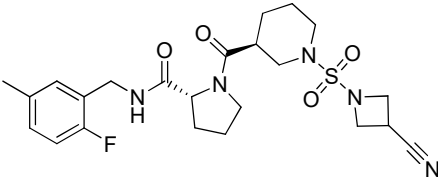
			5,3, 10,4 Hz, 2 H), 2,45 - 2,62 (m, 1 H), 1,93 (dt, J = 5,6, 12,9 Hz, 1 H).	
639	 (2R)-1-(4-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)-1-metilpiperidina-2-carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)p irrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 543,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,48 (d 1, J=5,19 Hz, 1 H), 7,58 - 7,76 (m, 2 H), 7,47 (d 1d, J=12,13, 8,11 Hz, 2 H), 4,24 - 4,56 (m, 3 H), 4,02 - 4,16 (m, 2 H), 3,89 - 4,00 (m, 2 H), 3,68 - 3,84 (m, 2 H), 3,55 - 3,67 (m, 1 H), 3,46 - 3,54 (m, 1 H), 3,35 -	M

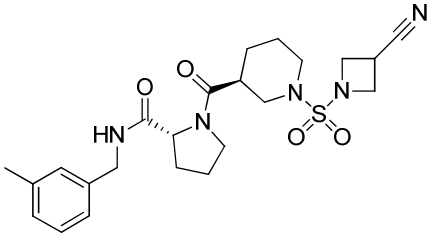
			3,46 (m, 2 H), 2,81 - 3,12 (m, 4 H), 2,62 - 3,21 (m, 5 H), 2,36 - 2,37 (m, 1 H), 2,22 - 2,33 (m, 1 H), 2,07 - 2,14 (m, 1 H), 1,88 - 2,05 (m, 2 H), 1,70 - 1,83 (m, 1 H)	
640	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-chloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((4-etil-2-piridinil)carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 460,2 (M+H) ⁺	1H RMN (DMSO-d ₆) δ: 8,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 5,0, 0,8 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,0, 0,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 9,5, 6,2 Hz, 1H), 7,72 - 7,66	Q

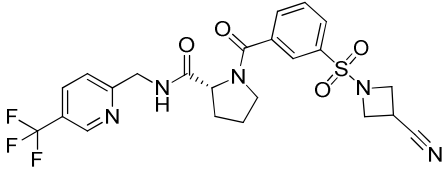
			(m, 3H), 7,61 (dd, J = 9,8, 6,3 Hz, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 5,0, 1,8 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 4,99 (dd, J = 11,4, 3,1 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,08 (td, J = 6,3, 2,6 Hz, 1H), 3,92 (td, J = 6,2, 2,5 Hz, 1H), 2,91 – 2,70 (m, 4H), 2,00 – 1,78 (m, 3H), 1,76 – 1,57 (m, 2H), 1,44 – 1,24 (m, 6H), 1,20 – 1,04	

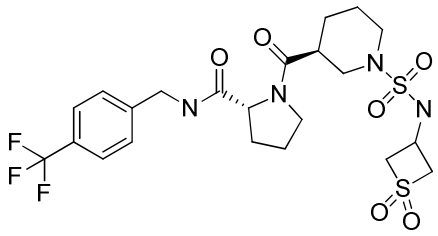
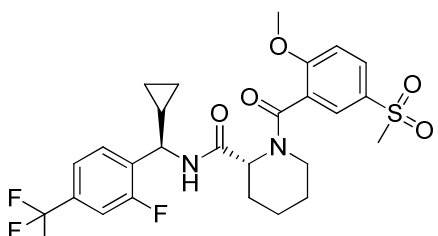
			(m, 2H), 0,95 - 0,77 (m, 2H), 0,74 - 0,63 (m, 2H), 0,61 - 0,52 (m, 1H), 0,52 - 0,36 (m, 3H), 0,15 - - 0,05 (m, 2H)	
641	 (4R)-N-((R)-(4-cloro- 2,5- difluorofenil)(cicloprop il)metil)-4-hidróxi-1- (5-(trifluorometil)-3- piridinil)carbonil)-D- prolinamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 504,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,27 (dd, 1 H), 9,12 (dd, J = 1,9, 70,9 Hz, 1 H), 8,74 (dd, J = 7,7, 45,9 Hz, 1 H), 8,44 (d, J = 44,7 Hz, 1 H), 7,77 (ddd, J = 6,2, 9,4, 12,8 Hz, 1 H), 7,62 (ddd, J = 6,3, 9,9, 44,8 Hz, 1 H), 5,33 (dd,	Q

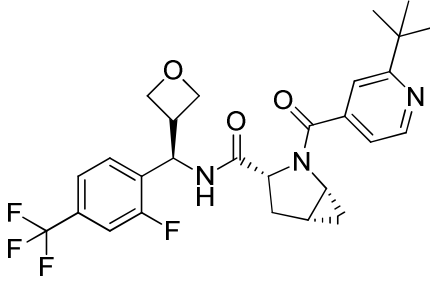
			$J = 5,4, 84,1$ $\text{Hz}, 1 \text{ H}),$ $4,59 - 4,71$ $(\text{m}, 1 \text{ H}),$ $4,44 (\text{dq}, J =$ $5,8, 33,1 \text{ Hz},$ $1 \text{ H}), 3,98 -$ $4,24 (\text{m}, 1$ $\text{H}), 3,70$ $(\text{ddd}, J =$ $6,0, 10,0,$ $101,4 \text{ Hz}, 1$ $\text{H}), 1,86 (\text{dt},$ $J = 6,4, 12,7$ $\text{Hz}, 1 \text{ H}),$ $1,31 - 1,44$ $(\text{m}, 1 \text{ H}),$ $1,04 - 1,16$ $(\text{m}, 1 \text{ H}),$ $0,70 (\text{dt}, J =$ $8,7, 36,1 \text{ Hz},$ $1 \text{ H}), 0,55$ $(\text{s}, 1 \text{ H}),$ $0,44 - 0,52$ $(\text{m}, 1 \text{ H}), -$ $0,05 - 0,24$ $(\text{m}, 1 \text{ H}).$	

642	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-fluoro-5-metilbenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 492,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,19 - 8,59 (m, 1 H), 6,99 - 7,16 (m, 3 H), 4,15 - 4,51 (m, 3 H), 3,99 - 4,09 (m, 2 H), 3,87 - 3,97 (m, 2 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 3,33 - 3,70 (m, 4 H), 2,62 - 2,86 (m, 3 H), 2,03 - 2,34 (m, 4 H), 1,67 - 1,99 (m, 5 H), 1,36 - 1,56 (m, 2 H)	A

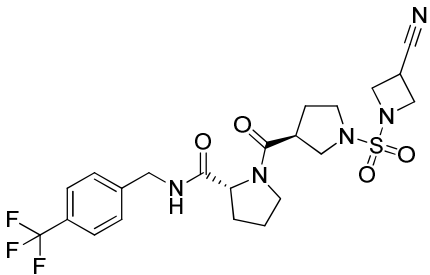
643	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3-metilbenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 474,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,18 - 8,63 (m, 1 H), 6,96 - 7,25 (m, 4 H), 4,14 - 4,50 (m, 3 H), 3,97 - 4,09 (m, 2 H), 3,86 - 3,96 (m, 2 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 3,33 - 3,71 (m, 4 H), 2,62 - 2,92 (m, 2 H), 2,26 - 2,29 (m, 3 H), 1,86 - 2,12 (m, 4 H), 1,66 - 1,84 (m, 3 H), 1,36 - 1,53 (m, 2 H)	A

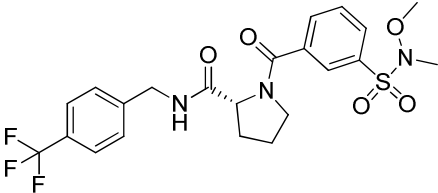
644	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((5-(trifluorometil)-2-piridinil)metil)-D-prolinamida	LCMS- APCI (NEG.) m/z: 520,1 (M-H)	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 8,74 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,14 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,00 (ddt, J = 1,3, 3,2, 7,9 Hz, 2 H), 7,73 – 7,85 (m, 2 H), 7,53 – 7,62 (m, 1 H), 4,57 – 4,71 (m, 3 H), 4,11 (td, J = 1,2, 8,6 Hz, 2 H), 3,92 (ddq, J = 3,3, 6,4, 9,6 Hz, 2 H), 3,69 (dt, J = 6,9, 10,2 Hz, 1 H), 3,56 – 3,64 (m, 1 H), 3,44 – 3,56 (m, 1 H), 2,36 –	A

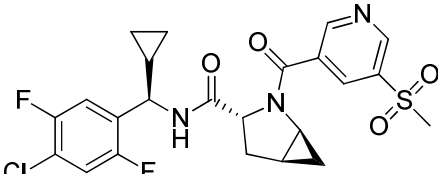
			2,44 (m, 1 H), 2,01 – 2,09 (m, 2 H), 1,89 – 2,00 (m, 0 H).	
645	 1-(((3S)-1-((1,1-dioxido-3-tietanil)sulfamoil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 567,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29-8,79 (m, 1H), 7,22-8,12 (m, 5H), 4,00-4,58 (m, 7H), 3,37-3,72 (m, 6H), 2,61-2,79 (m, 2H), 1,63-2,43 (m, 6H), 1,29-1,60 (m, 2H)	J
646	 (2R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-metóxi-5-	LCMS-APCI (POS.) m/z: 557,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,76 (dd, J = 7,2, 18,8 Hz, 1 H), 7,93 – 7,99 (m, 1 H), 7,55 – 7,78 (m, 4	C

	(metilsulfonil)benzoil)- 2-piperidinacarboxamida		H), 7,30 - 7,39 (m, 1 H), 5,21 (dd, 1 H), 4,47 - 4,57 (m, 1 H), 4,35 - 4,48 (m, 1 H), 3,92 (s, 4 H), 3,11 - 3,25 (m, 4 H), 2,81 - 3,11 (m, 2 H), 2,18 (t, J = 13,4 Hz, 2 H), 1,41 - 1,72 (m, 4 H), 1,01 - 1,40 (m, 5 H), 0,24 - 0,68 (m, 6 H).	
647	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2- fluoro-4- (trifluorometil)fenil)(3	LCMS- APCI (POS.) m/z: 520,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 8,64 (dd, J = 0,9, 5,0 Hz, 1 H), 7,82 (dd, J = 0,9, 1,5 Hz, 1 H),	A

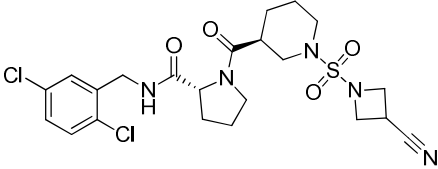
	-oxetanil)metil)-2-(2-(2-metil-2-propanil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida		7,54 – 7,59 (m, 2 H), 7,49 – 7,54 (m, 2 H), 5,66 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 4,97 (dd, J = 4,1, 11,4 Hz, 1 H), 4,86 – 4,89 (m, 5 H), 4,62 – 4,70 (m, 2 H), 4,37 – 4,43 (m, 1 H), 3,52 – 3,62 (m, 1 H), 3,27 (td, J = 2,6, 6,2 Hz, 1 H), 2,61 – 2,71 (m, 1 H), 1,86 – 1,94 (m, 1 H), 1,74 – 1,83 (m, 1 H), 1,24 (td, J = 2,6, 5,3 Hz, 1 H),	

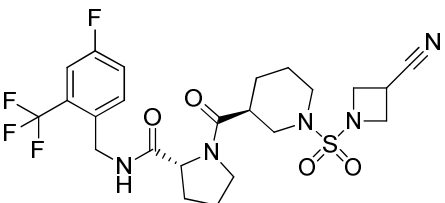
			0,81 - 0,89 (m, 1 H).	
648	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-pirrolidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 514,2 (M+H) ⁺	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,75* (t, J=5,96 Hz, 1 H), 8,43 (t, J=6,04 Hz, 1 H), 7,60 - 7,73 (m, 2 H), 7,46 (d l, J=7,98 Hz, 2 H), 4,53* (dd, J=8,45, 2,64 Hz, 1 H), 4,26 - 4,44 (m, 3 H), 4,04 - 4,14 (m, 2 H), 3,92 - 4,01 (m, 2 H), 3,72 -	M

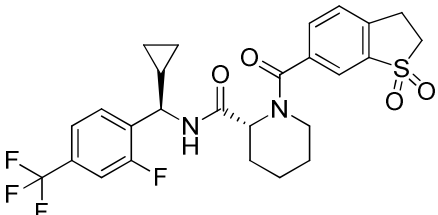
			3,86 (m, 1 H), 3,19 - 3,68 (m, 7 H), 2,94* (quin, J=7,54 Hz, 1 H), 2,06 - 2,26 (m, 2 H), 1,72 - 2,04 (m, 4 H) O espectro aparece como mistura 3:1 de rotâmeros, *denota picos de rotâmeros mínimos resolvidos	
649	 1-(3-(metóxi(metil)sulfamoil)benzoil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 500,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,69 - 8,72 (m, 1 H), 7,11 - 8,05 (m, 8 H), 4,09 - 4,56 (m, 3 H), 3,69 - 3,80 (m, 3 H), 3,44 -	C

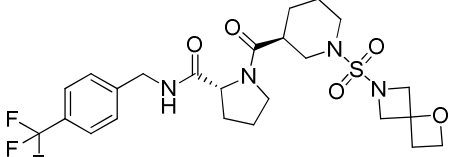
			3,68 (m, 6 H), 3,43 - 3,66 (m, 6 H), 3,13 (d 1, J=3,63 Hz, 2 H), 2,68 - 2,85 (m, 3 H), 2,17 - 2,37 (m, 1 H), 1,76 - 2,02 (m, 3 H), 1,23 (s 1, 6 H)	
650	 (1S,3R,5S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((5-(metilsulfonyl)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 510,0 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 9,18 - 9,39 (m, 2 H), 8,56 - 8,68 (m, 1 H), 7,29 - 7,37 (m, 1 H), 7,11 - 7,20 (m, 2 H), 4,74 (dd, J=8,40, 2,80 Hz, 1 H), 4,48 (t, J=7,83 Hz, 1	C

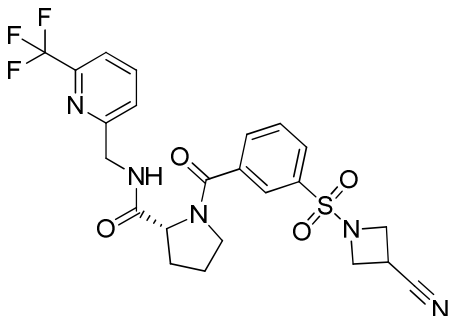
			H), 3,21 - 3,29 (m, 1 H), 3,14 - 3,20 (m, 3 H), 2,75 (ddd, J=13,53, 7,46, 2,44 Hz, 1 H), 2,00 - 2,15 (m, 2 H), 1,19 - 1,31 (m, 1 H), 1,10 - 1,19 (m, 1 H), 0,80 (td, J=5,00, 2,64 Hz, 1 H), 0,63 - 0,73 (m, 1 H), 0,54 - 0,63 (m, 1 H), 0,35 - 0,51 (m, 2 H)	

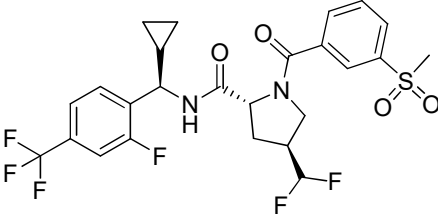
651	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2,5-diclorobenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 528,2 (M+H)+	contagem de 1H adicional devido a uma sobreposição de H₂O 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 7,50 (t 1, J=5,96 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,26 (d, J=2,38 Hz, 1 H), 7,16 - 7,21 (m, 1 H), 4,64 (dd, J=7,98, 1,97 Hz, 1 H), 4,58 (dd, J=15,86, 6,84 Hz, 1 H), 4,37 (dd, J=15,86, 5,49 Hz, 1 H), 4,06 - 4,16 (m, 4 H), 3,78 (ddt, J=12,63, 3,90, 2,05,	A

			2,05 Hz, 2 H), 3,53 - 3,65 (m, 2 H), 3,43 (tt, J=8,66, 6,58 Hz, 1 H), 3,00 (dd, J=12,75, 10,99 Hz, 1 H), 2,67 - 2,82 (m, 2 H), 2,43 - 2,52 (m, 1 H), 2,12 - 2,26 (m, 1 H), 1,95 - 2,11 (m, 2 H), 1,79 - 1,95 (m, 2 H), 1,53 - 1,73 (m, 3 H)	
652	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-fluoro-2-	LCMS-ESI (POS.) m/z: 546,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,32 - 8,77 (m, 1 H), 7,33 - 7,65 (m, 3 H), 4,29 - 4,55 (m, 3	A

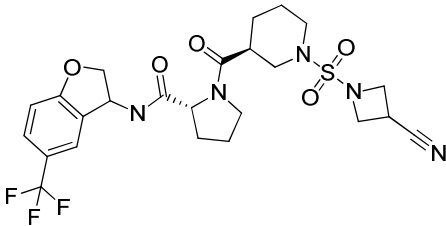
	(trifluorometil)benzil)- D-prolinamida		H), 4,00 - 4,11 (m, 2 H), 3,89 - 3,99 (m, 2 H), 3,75 - 3,84 (m, 1 H), 3,35 - 3,70 (m, 4 H), 2,65 - 2,90 (m, 2 H), 2,05 - 2,34 (m, 2 H), 1,68 - 2,02 (m, 5 H), 1,36 - 1,55 (m, 2 H)	
653	 (2R)-N-((R)- ciclopropil(2-fluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-1-((1,1-dioxido- 2,3-di-hidro-1- benzotiofen-6- il)carbonil)-2- piperidinacarboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 561,2 (M+Na)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,83 (s l, 1 H), 7,70 (d l, J=7,01 Hz, 1 H), 7,31 - 7,55 (m, 5 H), 7,14 (d l, J=5,71 Hz, 1 H), 5,22 (s l, 1 H), 4,57	N

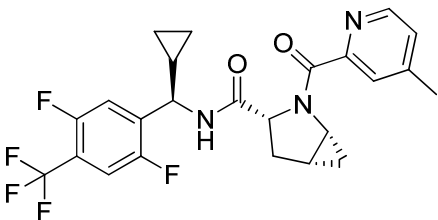
			(t l, J=7,40 Hz, 1 H), 3,36 - 3,77 (m, 6 H), 2,99 - 3,25 (m, 1 H), 2,25 (d l, J=13,75 Hz, 1 H), 1,18 - 2,03 (m, 17 H), 0,54 - 0,83 (m, 2 H)	
654	 (R)-1-((S)-1-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ylsulfonyl)piperidina-3-carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)p irrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 545,2 (M+H) ⁺	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,57 (d, J=8,09 Hz, 2H), 7,42-7,51 (m, 1H), 7,36 (d, J=7,98 Hz, 2H), 4,61 (dd, J=2,02, 8,03 Hz, 1H), 4,38-4,56 (m, 4H), 4,07-4,12 (m, 2H), 3,96-4,03 (m, 2H), 3,75-	J

			3,83 (m, 2H), 3,56-3,62 (m, 2H), 2,83- 2,96 (m, 3H), 2,66-2,78 (m, 2H), 2,41- 2,50 (m, 1H), 2,12-2,24 (m, 1H), 2,00- 2,10 (m, 1H), 1,83-1,94 (m, 2H), 1,75- 1,82 (m, 1H), 1,59-1,66 (m, 1H), 1,44- 1,56 (m, 1H)	
655	 1-(3-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((6-(trifluorometil)-2-piridinil)metil)-D-prolinamida	LCMS- APCI (NEG.) m/z: 520,1 (M-H)	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 6,86 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,68 – 6,76 (m, 3 H), 6,49 – 6,57 (m, 1 H), 6,46 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,38 (d, J = 7,7 Hz, 1 H),	A

			3,33 – 3,45 (m, 2 H), 3,28 (d, J = 16,6 Hz, 1 H), 2,83 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 2,65 (ddd, J = 4,1, 6,3, 8,7 Hz, 2 H), 2,37 – 2,46 (m, 1 H), 2,19 – 2,34 (m, 2 H), 1,04 – 1,16 (m, 1 H), 0,74 – 0,86 (m, 2 H), 0,58 – 0,71 (m, 1 H).	
656	 (4S)-N-((R)- ciclopropil(2-fluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-4-(difluorometil)- 1-(3-	LCMS- ESI (POS.) m/z: 563,2 (M+H)+	Nota: metina de ciclopropila obscurecida por gordura não específica 1H RMN (500 MHz,	C

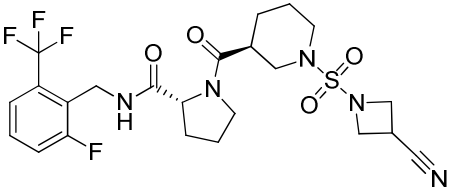
	(metilsulfonil)benzoil)- D-prolinamida		CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 8,11 (s, 1 H), 8,09 (d 1, J=7,91 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=7,79 Hz, 1 H), 7,68 - 7,76 (m, 1 H), 7,55 (d 1, J=7,01 Hz, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 1 H), 7,41 - 7,44 (m, 1 H), 7,36 (d 1, J=9,99 Hz, 1 H), 5,59 - 5,96 (m, 1 H), 4,90 (dd, J=8,37, 3,57 Hz, 1 H), 4,57 (t, J=7,98 Hz, 1 H), 3,72 (dd, J=10,96, 7,98 Hz, 1 H), 3,52 (dd, J=11,09, 6,16	

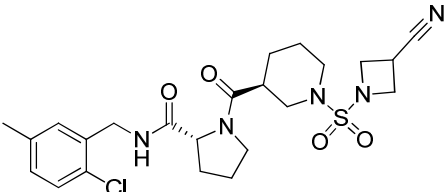
			Hz, 1 H), 3,06 - 3,15 (m, 3 H), 2,91 - 3,04 (m, 1 H), 2,52 - 2,69 (m, 1 H), 2,08 (dt, J=13,36, 8,17 Hz, 1 H), 1,06 - 1,12 (m, 1 H), 0,61 - 0,69 (m, 1 H), 0,51 - 0,61 (m, 1 H), 0,36 - 0,50 (m, 2 H)	
657	 (2R)-1-((S)-1-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)-N-(5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-	LCMS-ESI (POS.) m/z: 556,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,39 - 8,91 (m, 1 H), 7,49 - 7,71 (m, 2 H), 7,00 - 7,08 (m, 1 H), 5,49 - 5,65 (m, 1 H), 4,75 -	A

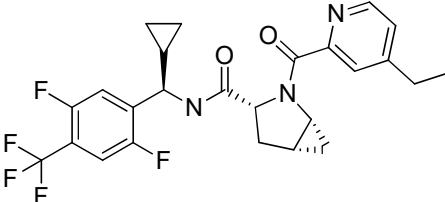
	il)pirrolidina-2-carboxamida		4,83 (m, 1 H), 4,17 - 4,49 (m, 2 H), 4,00 - 4,09 (m, 2 H), 3,88 - 3,97 (m, 2 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 3,33 - 3,68 (m, 4 H), 2,64 - 2,85 (m, 2 H), 2,13 - 2,42 (m, 1 H), 1,64 - 2,12 (m, 6 H), 1,30 - 1,56 (m, 2 H)	
658	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((4-metil-2-piridinil)carbonil)-2-	LCMS-APCI (POS.) m/z: 480,2 (M+H)+	¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,59 - 8,51 (m, 2H), 8,38 (d, J = 5,0, 0,7 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 21,6, 9,4,	Q

	azabicyclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida		5,9 Hz, 2H), 7,71 – 7,62 (m, 2H), 7,62 – 7,53 (m, 2H), 7,41 (d, J = 5,0, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 5,0, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 5,54 (dd, J = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 11,4, 3,2 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,02 (td, J = 6,3, 2,5 Hz, 1H), 3,94 – 3,81 (m, 1H), 2,84 – 2,66 (m, 1H), 2,44 (d, J = 12,9 Hz, 6H), 1,89 (dd, J =	

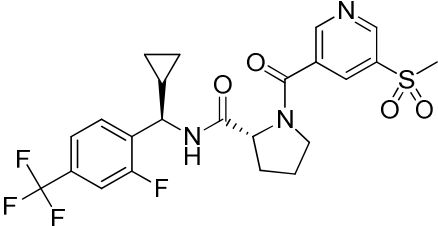
			13,4, 2,8 Hz, 1H), 1,79 (dd, J = 13,4, 3,2 Hz, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,63 - 1,53 (m, 1H), 1,33 - 1,20 (m, 2H), 1,17 - 1,07 (m, 1H), 1,07 - 0,96 (m, 1H), 0,83 - 0,74 (m, 2H), 0,69 - 0,59 (m, 2H), 0,59 - 0,52 (m, 1H), 0,50 - 0,36 (m, 4H), 0,19 - 0,06 (m, 1H), 0,03 - -0,05 (m, 1H)	

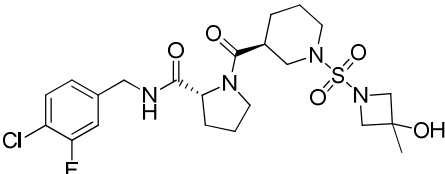
659	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidininil)carbonil)-N-(2-fluoro-6-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 546,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,02 - 8,44 (m, 1 H), 7,54 - 7,65 (m, 3 H), 4,47 - 4,57 (m, 1 H), 4,22 - 4,45 (m, 2 H), 4,01 - 4,10 (m, 2 H), 3,88 - 3,97 (m, 2 H), 3,74 - 3,84 (m, 1 H), 3,38 - 3,63 (m, 4 H), 2,70 - 2,85 (m, 2 H), 1,93 - 2,31 (m, 2 H), 1,66 - 1,93 (m, 5 H), 1,32 - 1,57 (m, 2 H)	A

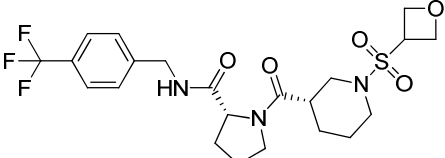
660	 N-(2-cloro-5-metilbenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 508,0 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,17 - 8,66 (m, 1 H), 7,02 - 7,36 (m, 3 H), 4,14 - 4,43 (m, 3 H), 4,00 - 4,09 (m, 2 H), 3,86 - 3,99 (m, 2 H), 3,75 - 3,87 (m, 1 H), 3,25 - 3,71 (m, 4 H), 2,72 - 2,91 (m, 2 H), 2,62 - 2,72 (m, 1 H), 2,28 - 2,37 (m, 1 H), 2,23 - 2,31 (m, 3 H), 1,66 - 2,16 (m, 6 H), 1,33 - 1,58 (m, 2 H)	A

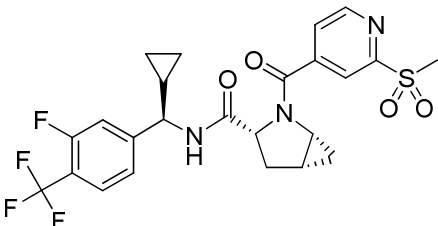
661	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((4-etil-2-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 494,2 (M+H)⁺	¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,72 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 5,0, 0,8 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,0, 0,8 Hz, 1H), 7,87 - 7,75 (m, 2H), 7,71 - 7,62 (m, 3H), 7,58 (dd, J = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 5,0, 1,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 5,1, 1,8 Hz, 1H), 5,55 (dd, J = 11,5, 2,7 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 11,4, 3,2 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 8,0 Hz,	Q

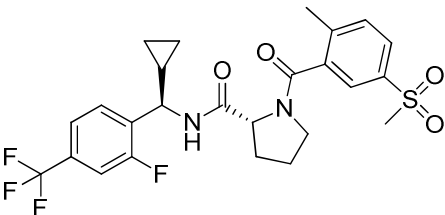
			1H), 4,25 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,05 (td, J = 6,3, 2,5 Hz, 1H), 3,89 (td, J = 6,1, 2,8 Hz, 1H), 2,87 - 2,69 (m, 4H), 1,90 (dd, J = 13,4, 2,9 Hz, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 2H), 1,76 - 1,64 (m, 1H), 1,64 - 1,55 (m, 1H), 1,28 (q, J = 8,3, 7,6 Hz, 6H), 1,17 - 1,08 (m, 1H), 1,08 - 1,02 (m, 1H), 0,86 - 0,75 (m, 2H), 0,71 - 0,62 (m, 2H), 0,62 - 0,53 (m, 1H), 0,52 - 0,35 (m, 4H), 0,17	

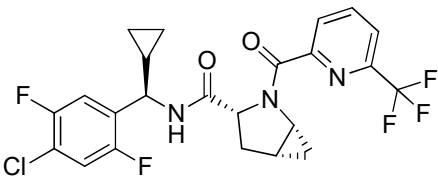
			- 0,08 (m, 1H), 0,06 - - 0,08 (m, 1H)	
662	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((5-(metilsulfonil)-3-piridinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 514,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,22 - 9,20 (m, 4 H), 7,48 - 7,77 (m, 3 H), 4,12 - 4,63 (m, 2 H), 3,53 (d, J=14,99, 7,20 Hz, 2 H), 3,39 (d, J=10,51 Hz, 3 H), 2,12 - 2,32 (m, 1 H), 1,67 - 1,92 (m, 3 H), 0,86 - 1,29 (m, 1 H), - 0,14 - 0,64 (m, 4 H)	C

663	 N-(4-cloro-3-fluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-hidróxi-3-metil-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 517,2 (M+H)⁺	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,38-7,46 (m, 1H), 7,33 (t, J=7,83 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=1,87, 9,85 Hz, 1H), 6,94-7,00 (m, 1H), 4,59 (dd, J=2,18, 7,98 Hz, 1H), 4,43-4,52 (m, 1H), 4,30 (dd, J=5,49, 15,45 Hz, 1H), 3,88 (dd, J=2,33, 8,14 Hz, 2H), 3,67-3,84 (m, 4H), 3,56-3,65 (m, 2H), 2,99 (dd, J=10,68, 12,65 Hz, 1H), 2,68-2,85 (m, 2H),	A

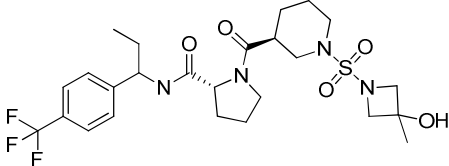
			2,40-2,48 (m, 1H), 2,13-2,25 (m, 1H), 2,01-2,10 (m, 1H), 1,79-1,96 (m, 3H), 1,63-1,71 (m, 2H), 1,55 (s, 3H)	
664	 1-(((3S)-1-(3-oxetanilsulfonil-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 504,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 4,90 - 4,95 (m, 2 H), 4,83 - 4,88 (m, 2 H), 4,63 - 4,74 (m, 1 H), 4,38 - 4,52 (m, 3 H), 3,73 - 3,87 (m, 4 H), 2,73 - 2,85 (m, 2 H), 2,19 - 2,33	R

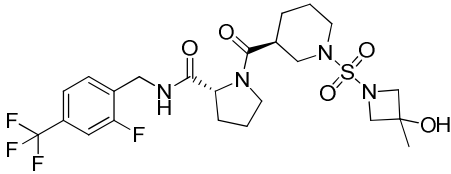
			(m, 1 H), 1,91 - 2,16 (m, 5 H), 1,79 - 1,86 (m, 1 H), 1,54 - 1,66 (m, 2 H).	
665	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((2-(metilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 526,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,80 - 8,99 (m, 1 H), 8,51 - 8,79 (m, 1 H), 7,67 - 8,18 (m, 2 H), 7,62 - 8,26 (m, 3 H), 7,20 - 7,54 (m, 2 H), 4,71 - 5,03 (m, 1 H), 3,87 - 4,30 (m, 1 H), 3,14 - 3,38 (m, 4 H), 2,57 - 2,82 (m, 1 H), 1,57 - 1,88 (m, 2	C

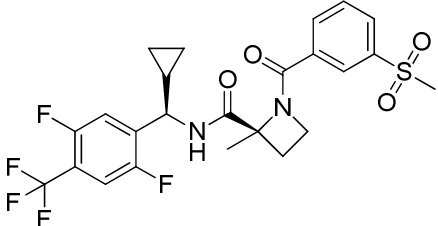
			H), -0,31 - 1,19 (m, 7 H)	
666	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-metil-5-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 527,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,78 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J = 2,1, 8,0 Hz, 1 H), 7,49 - 7,74 (m, 6 H), 4,55 - 4,65 (m, 2 H), 4,35 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 4,09 - 4,29 (m, 3 H), 3,50 - 3,64 (m, 2 H), 3,23 (d, J = 1,5 Hz, 3 H), 3,13 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 2,37 (s,	Q

			2 H), 2,31 (s, 1 H), 1,65 – 1,80 (m, 4 H), 1,18 – 1,26 (m, 1 H), 0,43 – 0,51 (m, 1 H), 0,40 (d, J = 4,9 Hz, 1 H), 0,31 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).	
667	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((6-(trifluorometil)-2-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 500,1 (M+H)+	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8,63 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,28 (t, J = 7,9, 0,7 Hz, 1H), 8,21 (t, J = 7,9, 0,7 Hz, 1H), 8,09 – 8,02 (m, 2H), 8,01 – 7,97 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 9,4, 6,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, J =	Q

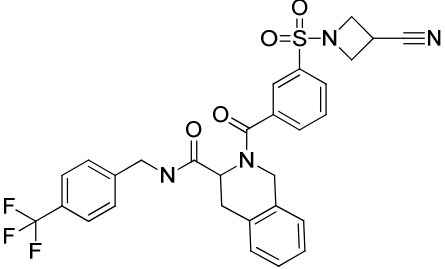
			9,4, 6,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,9, 6,4 Hz, 1H), 5,47 (dd, J = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 4,91 (dd, J = 11,4, 3,3 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,81 (td, J = 6,3, 2,5 Hz, 1H), 3,74 (td, J = 6,3, 2,3 Hz, 1H), 2,80 (td, J = 12,6, 5,8 Hz, 1H), 1,86 (dd, J = 13,6, 2,9 Hz, 1H), 1,74 - 1,63 (m, 2H),	

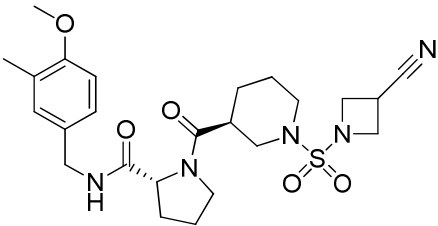
			1,62 - 1,53 (m, 1H), 1,29 - 1,13 (m, 3H), 1,08 - 0,99 (m, 1H), 0,99 - 0,89 (m, 1H), 0,65 - 0,58 (m, 1H), 0,57 - 0,51 (m, 2H), 0,49 - 0,40 (m, 1H), 0,39 - 0,32 (m, 2H), 0,31 - 0,19 (m, 2H), -0,06 - -0,17 (m, 1H), - 0,22 - -0,34 (m, 1H)	
668	 (2R)-1-((S)-1-((3-hidroxi-3-metilazetidina-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)azetidina-2-carbonil	LCMS-ESI (POS.) m/z: 561,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ 7,50- 7,70 (m, 3H), 7,30-7,45 (m, 2H), 4,75- 4,90 (m, 1H), 4,54-4,72 (m, 1H), 3,68-	A

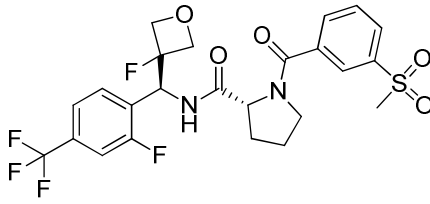
	opil)pirrolidina-2-carboxamida		3,97 (m, 6H), 3,47-3,67 (m, 2H), 2,95-3,09 (m, 1H), 2,63-2,87 (m, 2H), 2,33-2,52 (m, 1H), 2,08-2,23 (m, 1H), 1,93-2,07 (m, 2H), 1,62-1,88 (m, 7H), 1,53-1,60 (m, 3H), 0,83-0,98 (m, 3H)	
669	 N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-1-(((3S)-1-((3-hidróxi-3-metil-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 573,1 (M+Na)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,30-7,68 (m, 4H), 4,30-4,83 (m, 3H), 3,41-4,07 (m, 8H), 2,92-3,08 (m, 1H), 2,65-2,92 (m, 2H), 2,31-2,65 (m, 2H), 2,01-2,26 (m, 2H),	J

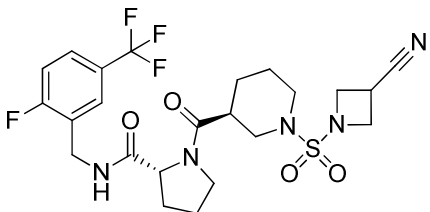
			1,75-1,95 (m, 3H), 1,47-1,67 (m, 5H)	
670	 (2S)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metil-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azetidinacarboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 531,2 (M+H) ⁺	¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 8,97 (d 1, J=7,01 Hz, 1 H), 8,17 - 8,32 (m, 1 H), 8,11 (d, J=7,78 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=7,66 Hz, 1 H), 7,72 (t, J=7,85 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J=9,28, 5,64 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J=10,12, 5,45 Hz, 1 H), 4,54 - 4,60 (m, 1 H),	C

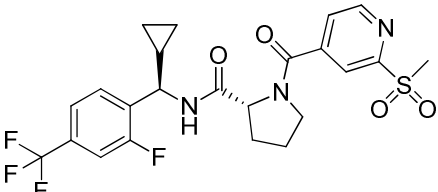
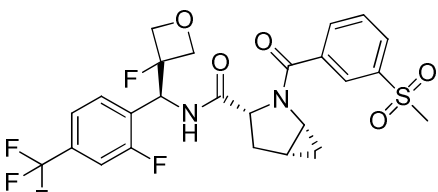
			4,24 (td, J=9,28, 5,58 Hz, 1 H), 4,16 (td, J=8,95, 7,01 Hz, 1 H), 3,12 (s, 3 H), 2,96 - 3,04 (m, 1 H), 2,12 (ddd, J=11,94, 9,28, 5,51 Hz, 1 H), 1,87 (s, 3 H), 1,16 - 1,31 (m, 1 H), 0,62 - 0,69 (m, 1 H), 0,53 - 0,62 (m, 1 H), 0,39 - 0,48 (m, 2 H)	

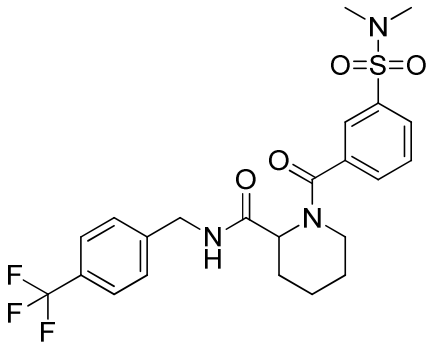
671	 2-(3-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)benzoil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 583,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,58 (s l, 1 H), 7,94 - 8,06 (m, 2 H), 7,89 - 7,94 (m, 1 H), 7,78 - 7,89 (m, 1 H), 7,53 (d l, J=7,75 Hz, 1 H), 7,46 (d l, J=6,62 Hz, 1 H), 7,28 - 7,37 (m, 1 H), 7,25 (s l, 1 H), 7,19 (d l, J=9,60 Hz, 1 H), 7,01 - 7,15 (m, 2 H), 6,83 - 7,00 (m, 1 H), 5,02 (s l, 1 H), 4,56 (s l, 1 H), 4,34 - 4,48 (m, 1 H), 4,23 - 4,33 (m, 1	I

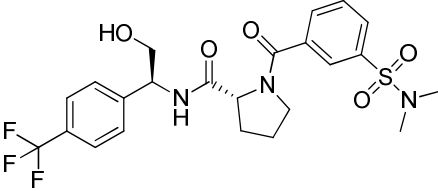
			H), 4,14 - 4,23 (m, 1 H), 4,05 - 4,13 (m, 1 H), 4,02 (s l, 1 H), 3,81 - 3,95 (m, 2 H), 3,57 - 3,78 (m, 1 H), 3,21 - 3,28 (m, 1 H), 3,17 (s, 1 H)	
672	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-metóxi-3-metilbenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 504,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,02 - 8,55 (m, 1 H), 6,75 - 7,21 (m, 3 H), 3,88 - 4,50 (m, 7 H), 3,70 - 3,85 (m, 4 H), 3,40 - 3,68 (m, 4 H), 2,60 - 2,92 (m, 3 H), 2,10 - 2,33 (m, 4	A

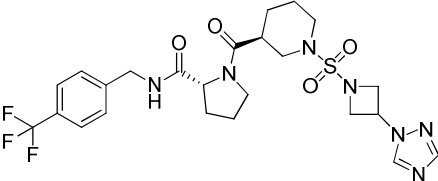
			H), 1,66 - 2,08 (m, 5 H), 1,32 - 1,57 (m, 2 H)	
673	 N-((S)-(3-fluoro-3-oxetanil)(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 547,1 (M+H)+	1H RMN (DMSO-d6) δ: 9,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,09 - 7,99 (m, 2H), 7,80 - 7,66 (m, 3H), 5,93 (dd, J = 25,9, 9,0 Hz, 1H), 4,84 - 4,65 (m, 2H), 4,65 - 4,54 (m, 2H), 3,59 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,56 - 3,40 (m, 3H), 3,28 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 1,96 - 1,66 (m, 4H), 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 2H)	A

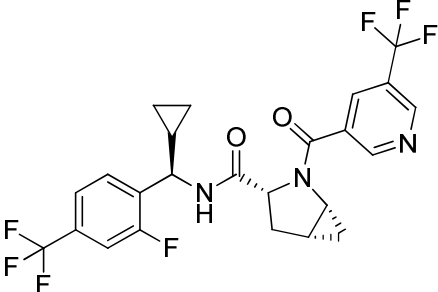
674	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 546,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,38 - 8,76 (m, 1 H), 7,60 - 7,75 (m, 2 H), 7,37 - 7,46 (m, 1 H), 4,26 - 4,55 (m, 3 H), 3,98 - 4,10 (m, 2 H), 3,87 - 3,97 (m, 2 H), 3,74 - 3,84 (m, 1 H), 3,40 - 3,69 (m, 4 H), 2,59 - 2,90 (m, 3 H), 2,05 - 2,33 (m, 1 H), 1,65 - 1,99 (m, 5 H), 1,33 - 1,56 (m, 2 H)	A

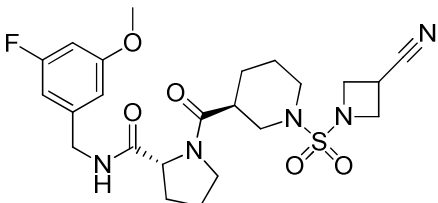
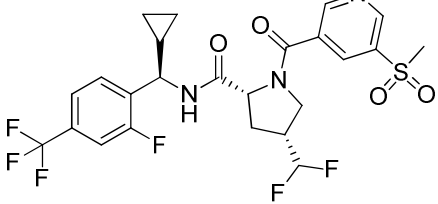
675	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((2-(metilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 514,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,44 - 9,01 (m, 2 H), 7,42 - 8,10 (m, 5 H), 4,12 - 4,65 (m, 2 H), 3,51 - 3,61 (m, 2 H), 3,32 (d, J=11,68 Hz, 3 H), 2,12 - 2,30 (m, 1 H), 1,61 - 1,95 (m, 3 H), 0,87 - 1,32 (m, 1 H), - 0,11 - 0,68 (m, 4 H)	C
676	 (1R,3R,5R)-N-((S)-(3-fluoro-3-oxetanil)(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-((2-(metilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 559,1 (M+H)⁺	1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,21 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,20 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,99 - 8,10	A

	til)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida		(m, 2 H), 7,74 – 7,83 (m, 2 H), 7,70 (s, 2 H), 5,87 (dd, J = 8,9, 25,5 Hz, 1 H), 5,02 (dd, J = 3,9, 11,4 Hz, 1 H), 4,53 – 4,74 (m, 3 H), 4,35 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 1,73 (dd, J = 4,2, 13,6 Hz, 2 H), 1,17 – 1,23 (m, 1 H), 0,76 – 0,83 (m, 1 H).	
677		LCMS-APCI (NEG.) m/z: 496,2 (M-H)	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,25 (s, 1 H), 7,79 – 7,87 (m, 1 H), 7,74 – 7,79	Q

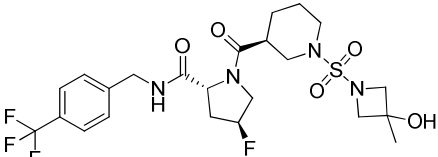
	1-(3-(N,N-dimetilsulfamoyl)benzoyl)-N-(4-(trifluoromethyl)benzyl)piperidina-2-carboxamida		(m, 1 H), 7,62 - 7,74 (m, 4 H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 4,80 (s, 1 H), 4,44 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,82 (s, 1 H), 3,24 (s, 1 H), 2,70 (s, 5 H), 2,21 (d, J = 13,8 Hz, 1 H), 1,62 - 1,78 (m, 3 H), 1,47 (t, J = 10,1 Hz, 2 H).	
678	 1-(3-(dimethylsulamoyl)benzoyl)-N-((1S)-2-hidróxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 514,2 (M+H)+	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,48 (d, J=7,66 Hz, 1 H), 7,38 - 7,96 (m, 8 H), 4,63 - 4,97 (m, 1 H), 4,35 - 4,60	A

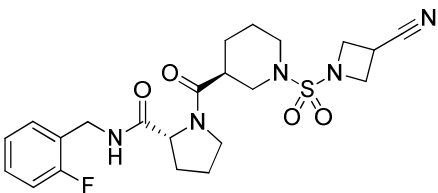
			(m, 1 H), 3,52 - 3,75 (m, 4 H), 3,27 - 3,51 (m, 2 H), 2,59 - 2,70 (m, 6 H), 2,15 - 2,31 (m, 1 H), 1,64 - 1,90 (m, 3 H)	
679	 1-(((3S)-1-((3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1-azetidinyl)sulfonyl)-3-piperidinyl)carbonyl)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 570,2 (M+Na) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,00 - 8,78 (m, 3 H), 7,56 - 7,78 (m, 2 H), 7,35 - 7,56 (m, 2 H), 5,41 (d l, J=6,75 Hz, 1 H), 3,96 - 4,66 (m, 8 H), 3,51 - 3,79 (m, 4 H), 2,61 - 3,02 (m, 3 H), 1,30 - 2,42 (m, 9 H)	M

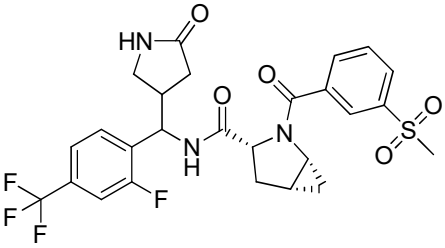
680	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-(trifluorometil)-3-piridinil)carbonil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 516,2 (M+H)⁺	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,98 – 9,39 (m, 2 H), 8,33 – 8,73 (m, 1 H), 7,49 – 7,88 (m, 3 H), 5,17 – 5,25 (m, 1 H), 4,65 – 4,76 (m, 1 H), 3,44 – 3,52 (m, 1 H), 2,77 – 3,03 (m, 1 H), 2,00 – 2,10 (m, 1 H), 1,78 – 1,99 (m, 1 H), 1,37 – 1,48 (m, 1 H), 1,28 – 1,35 (m, 1 H), 0,93 – 1,18 (m, 1 H), - 0,06 – 0,87 (m, 4 H).	Q

681	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3-fluoro-5-metoxibenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 508,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,24 - 8,72 (m, 1 H), 6,54 - 6,85 (m, 3 H), 3,91 - 4,56 (m, 7 H), 3,71 - 3,85 (m, 4 H), 3,43 - 3,70 (m, 4 H), 2,61 - 2,95 (m, 3 H), 1,66 - 2,33 (m, 6 H), 1,28 - 1,62 (m, 2 H)	A
682	 (4R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-(difluorometil)-1-((5-(metilsulfonil)-3-piridínil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 564,0 (M+H)+	Nota: metina de ciclopropila obscurecida por gordura não específica 1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 9,24	C

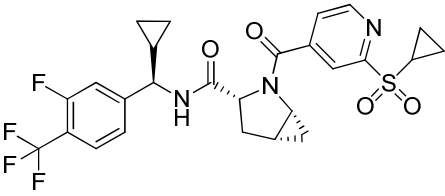
			- 9,30 (m, 1 H), 9,05 (d, J=1,69 Hz, 1 H), 8,41 (t, J=1,95 Hz, 1 H), 7,45 - 7,52 (m, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 2 H), 5,63 - 5,98 (m, 1 H), 4,88 (dd, J=8,37, 3,70 Hz, 1 H), 4,41 - 4,65 (m, 1 H), 3,78 (dd, J=10,77, 7,91 Hz, 1 H), 3,51 - 3,63 (m, 1 H), 3,17 - 3,21 (m, 3 H), 2,94 - 3,08 (m, 1 H), 2,50 - 2,59 (m, 1 H),	

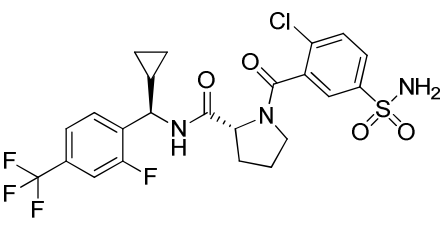
			2,08 - 2,19 (m, 1 H), 1,28 - 1,34 (m, 1 H), 0,62 - 0,70 (m, 1 H), 0,54 - 0,62 (m, 1 H), 0,46 (dq, J=9,55, 4,73 Hz, 1 H), 0,36 - 0,43 (m, 1 H)	
683	 (4S)-4-fluoro-1-(((3S)-1-((3-hidróxi-3-metil-1-azetidín) sulfonil)-3-piperidín) carbonil)-N-(4-(trifluorometil) benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 551,0 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ 7,54- 7,66 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,29- 7,35 (m, 1H), 5,18-5,48 (m, 1H), 4,72 (t, J=7,83 Hz, 1H), 4,37- 4,60 (m, 2H), 4,01 (dd, J=12,49, 19,44 Hz,	J

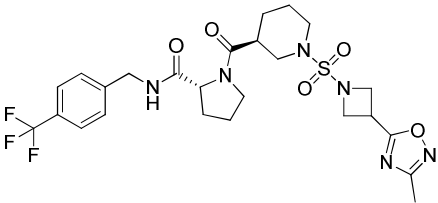
			1H), 3,84-3,91 (m, 2H), 3,59-3,84 (m, 5H), 2,95 (dd, J=10,63, 12,80 Hz, 1H), 2,60-2,85 (m, 4H), 2,30-2,50 (m, 1H), 1,76-1,91 (m, 2H), 1,50-1,75 (m, 6H)	
684	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-fluorobenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 478,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,23 - 7,34 (m, 4 H), 7,09 - 7,15 (m, 1 H), 7,03 - 7,09 (m, 1 H), 4,61 (d l, J=7,53 Hz, 1 H), 4,42 - 4,55 (m, 2 H), 4,10 - 4,17 (m, 4 H), 3,78 (d	A

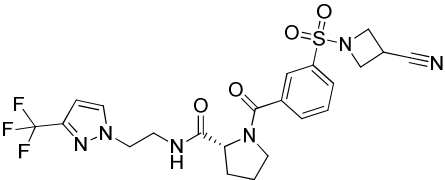
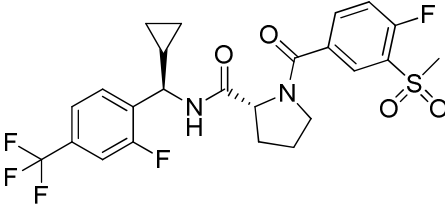
			l, J=12,33 Hz, 2 H), 3,53 - 3,66 (m, 2 H), 3,41 - 3,51 (m, 1 H), 3,00 (t l, J=11,74 Hz, 1 H), 2,69 - 2,83 (m, 2 H), 2,44 (s l, 1 H), 2,15 - 2,25 (m, 1 H), 1,51 - 2,12 (m, 5 H)	
685	 Diastereoisômero #3 (1R,3R,5R)-N-((2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(5-oxopirrolidin-3-il)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 568,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 8,30-8,43 (m, 1H), 8,12 (d l, J=7,92 Hz, 1H), 8,07 (d, J=7,79 Hz, 1H), 7,87 (d l, J=8,95 Hz, 1H), 7,75 (t, J=7,85 Hz, 1H), 7,43-	C

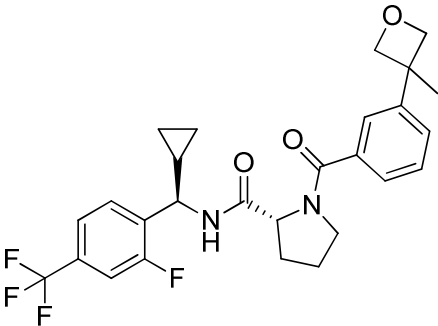
			7,50 (m, 2H), 7,38 (d, J=10,38 Hz, 1H), 5,29- 5,42 (m, 2H), 5,13 (dd, J=2,21, 10,64 Hz, 1H), 3,38 (t, J=9,15 Hz, 1H), 3,28-3,34 (m, 1H), 3,20- 3,24 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,98-3,08 (m, 1H), 2,69 (d l, J=12,72 Hz, 1H), 2,28-2,39 (m, 2H), 2,09 (dd, J=6,68, 17,19 Hz, 1H), 1,70- 1,82 (m, 1H), 1,04-1,11 (m, 1H), 0,93- 1,00 (m, 1H)	

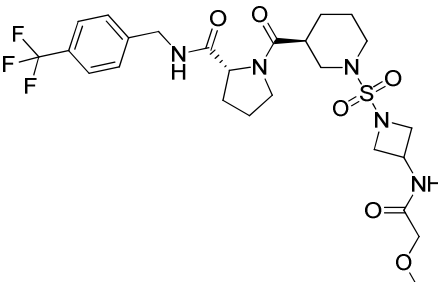
686	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((2-(ciclopropilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 552,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,95 (d, J=4,93 Hz, 1 H), 8,26 - 8,37 (m, 1 H), 7,78 - 7,91 (m, 1 H), 7,64 - 7,68 (m, 1 H), 7,56 - 7,68 (m, 1 H), 7,37 - 7,49 (m, 1 H), 7,18 - 7,28 (m, 2 H), 5,10 - 5,15 (m, 1 H), 4,33 - 4,47 (m, 1 H), 3,20 - 3,28 (m, 1 H), 2,87 - 2,92 (m, 1 H), 2,62 - 2,70 (m, 1 H), 2,33 - 2,47	H

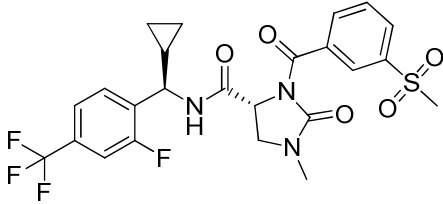
			(m, 1 H), 1,77 - 1,90 (m, 1 H), 1,39 - 1,50 (m, 2 H), 1,10 - 1,26 (m, 4 H), 0,91 - 1,00 (m, 1 H), 0,58 - 0,74 (m, 2 H), 0,35 - 0,51 (m, 2 H)	
687	 1-(2-cloro-5-sulfamoylbenzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 548,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,40 - 8,88 (m, 1 H), 7,42 - 7,91 (m, 8 H), 4,09 - 4,64 (m, 2 H), 3,48 - 3,66 (m, 1 H), 3,09 - 3,24 (m, 1 H), 2,11 - 2,28 (m, 1 H), 1,62 - 1,89 (m, 3	C

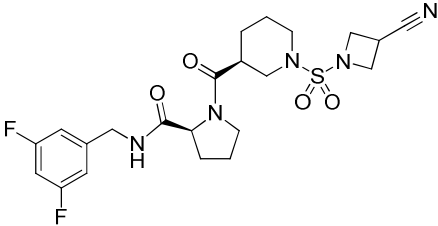
			H), 0,85 - 1,28 (m, 1 H), 0,00 - 0,65 (m, 4 H)	
688	 1-(((3S)-1-((3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 585,2 (M+Na)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,30 - 8,77 (m, 1 H), 7,59 - 7,75 (m, 2 H), 7,45 (d l, J=7,01 Hz, 2 H), 4,27 - 4,57 (m, 3 H), 4,14 - 4,27 (m, 3 H), 4,03 (d l, J=3,63 Hz, 2 H), 3,50 - 3,79 (m, 4 H), 2,60 - 2,91 (m, 3 H), 2,31 - 2,44 (m, 3 H), 1,69 - 2,17 (m, 6	M

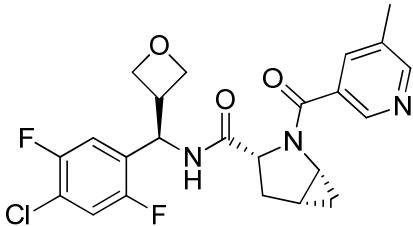
			H), 1,36 - 1,63 (m, 2 H)	
689	 1-((3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 525,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 7,63 - 8,15 (m, 6 H), 6,56 - 6,60 (m, 1 H), 3,49 - 4,53 (m, 12 H), 1,83 - 2,34 (m, 4 H).	A
690	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 531,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,47 - 8,80 (m, 1 H), 7,49 - 8,03 (m, 6 H), 4,30 - 4,32 (m, 1 H), 4,25 - 4,62 (m, 1 H), 3,44 -	C

			3,61 (m, 2 H), 3,33 - 3,41 (m, 3 H), 2,14 - 2,30 (m, 1 H), 1,65 - 1,88 (m, 3 H), 0,93 - 1,26 (m, 1 H), -0,08 - 0,64 (m, 4 H)	
691	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(3-metil-3-oxetanil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 505,2 (M+H) ⁺	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 7,18 - 8,95 (m, 7 H), 4,90 - 4,95 (m, 2 H), 4,06 - 4,63 (m, 4 H), 3,39 - 3,68 (m, 2 H), 2,17 - 2,32 (m, 1 H), 1,73 - 1,94 (m, 3 H), 1,66 (s, 3 H), 0,93 - 1,29 (m, 1	Q

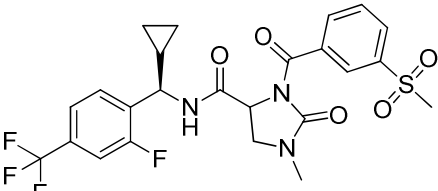
			H), -0,06 - 0,67 (m, 4 H).	
692	 1-(((3S)-1-((3-((metoxiacetil)amino)-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 590,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,25 - 8,86 (m, 2 H), 7,45 (d 1, J=7,79 Hz, 2 H), 7,36 - 7,77 (m, 2 H), 6,97 - 7,30 (m, 1 H), 4,25 - 4,61 (m, 4 H), 3,88 - 4,09 (m, 10 H), 3,83 - 3,88 (m, 2 H), 3,41 - 3,69 (m, 4 H), 3,17 (s, 1 H), 2,58 - 2,91 (m, 3 H), 1,58 -	M

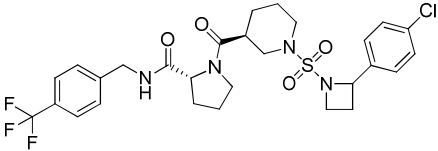
			2,41 (m, 7 H), 1,31 - 1,57 (m, 2 H)	
693	 (4R)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-metil-3-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-oxo-4-imidazolidinacarboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 542,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 8,19 (s, 1 H), 8,10 (d, J=7,91 Hz, 1 H), 7,89 (d, J=7,78 Hz, 1 H), 7,65 (t, J=7,79 Hz, 1 H), 7,39 - 7,51 (m, 2 H), 7,36 (d, J=10,38 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 4,97 (dd, J=9,34, 4,02 Hz, 1 H), 4,53 (t, J=8,17 Hz, 1 H), 3,83 (dd,	C

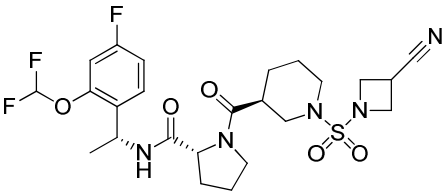
			J=9,47, 4,02 Hz, 1 H), 3,62 (t, J=9,41 Hz, 1 H), 3,10 (s, 3 H), 2,87 (s, 3 H), 1,21 - 1,35 (m, 1 H), 0,61 - 0,73 (m, 1 H), 0,52 - 0,60 (m, 1 H), 0,46 (dq, J=9,70, 4,90 Hz, 1 H), 0,36 - 0,42 (m, 1 H)	
694	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3,5-difluorobenzil)-L-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 496,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,37 - 8,81 (m, 1 H), 7,02 - 7,16 (m, 1 H), 6,96 (d 1, J=7,40 Hz, 2 H), 4,19 - 4,48 (m, 3 H), 3,99 -	M

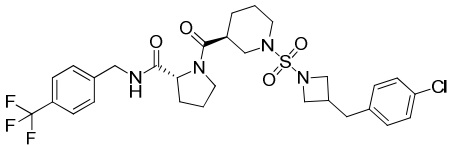
			4,10 (m, 2 H), 3,89 - 3,97 (m, 2 H), 3,75 - 3,84 (m, 1 H), 3,35 - 3,72 (m, 4 H), 2,71 - 2,86 (m, 2 H), 2,60 - 2,69 (m, 1 H), 2,07 - 2,33 (m, 1 H), 1,69 - 1,98 (m, 5 H), 1,32 - 1,59 (m, 2 H)	
695	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((5-metil-3-piridinil)carbonil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 462,1 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,75 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,53 (d, 1 H), 8,03 (td, J = 0,9, 2,0 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 6,1, 9,5 Hz, 1 H), 7,27	Q

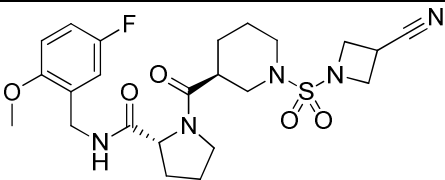
			(dd, J = 6,3, 9,4 Hz, 1 H), 5,57 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,98 (dd, J = 4,2, 11,4 Hz, 1 H), 4,84 (dd, J = 6,5, 7,7 Hz, 1 H), 4,67 (dd, J = 6,4, 7,9 Hz, 1 H), 4,60 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,37 (t, 1 H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 1 H), 3,45 - 3,56 (m, 1 H), 2,67 (dddd, J = 1,1, 6,4, 11,6, 13,3 Hz, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,03 (s, 1 H), 1,90 (dd, J = 4,2, 13,5 Hz, 1	

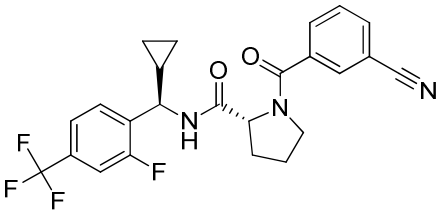
			H), 1,75 - 1,85 (m, 1 H), 1,21 - 1,29 (m, 2 H), 0,89 (dtd, J = 1,1, 5,7, 9,2 Hz, 1 H).	
696	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-metil-3-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-oxoimidazolidina-4-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 542,2 (M+H)⁺	Nota: 1H de amida obscurecido por solvente 1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,19 (s, 1 H), 8,07 - 8,14 (m, 1 H), 7,76 - 7,93 (m, 1 H), 7,61 - 7,70 (m, 1 H), 7,40 - 7,52 (m, 2 H),	C

			7,31 - 7,40 (m, 2 H), 4,93 - 5,13 (m, 1 H), 4,44 - 4,58 (m, 1 H), 3,81 - 4,02 (m, 1 H), 3,57 - 3,68 (m, 1 H), 3,06 - 3,15 (m, 3 H), 2,83 - 2,90 (m, 3 H), 1,22 - 1,35 (m, 1 H), 0,53 - 0,72 (m, 2 H), 0,33 - 0,51 (m, 2 H)	
697	 (2R)-1-((3S)-1-((2-(4-clorofenil)azetidin-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)p irrolidina-2-carboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 613,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,27-8,76 (m, 1H), 7,58-7,75 (m, 2H), 7,27- 7,57 (m, 6H), 5,00-5,20 (m, 1H), 4,19-	J

			4,48 (m, 3H), 3,77-3,93 (m, 1H), 3,34- 3,75 (m, 6H), 2,53-2,73 (m, 2H), 2,02- 2,34 (m, 3H), 1,53-2,02 (m, 5H), 1,13- 1,44 (m, 2H)	
698	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-1-(2-(difluorometóxi)-4-fluorofenil)etil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 558,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,21 - 8,64 (m, 1 H), 7,01 - 7,51 (m, 4 H), 5,01 - 5,19 (m, 1 H), 4,25 - 4,49 (m, 1 H), 4,01 - 4,14 (m, 2 H), 3,88 - 4,00 (m, 2 H), 3,74 - 3,85 (m, 1 H), 3,47 - 3,66 (m, 4 H), 2,59 -	A

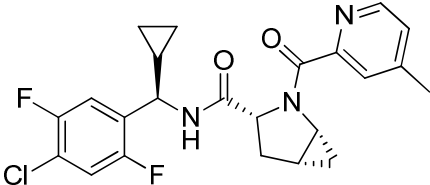
			2,91 (m, 3 H), 1,99 - 2,36 (m, 1 H), 1,61 - 1,97 (m, 5 H), 1,23 - 1,58 (m, 5 H)	
699	 1-(((3S)-1-((3-(4-clorobenzil)-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 627,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,56 (d, J=8,04 Hz, 2 H), 7,47 (s l, 1 H), 7,35 (d, J=8,04 Hz, 2 H), 7,25 - 7,28 (m, 2 H), 7,07 (d, J=8,56 Hz, 2 H), 4,60 (dd, J=7,91, 1,69 Hz, 1 H), 4,38 - 4,55 (m, 2 H), 3,88 (t, J=7,66 Hz, 2 H), 3,73 - 3,82 (m, 2	M

			H), 3,54 - 3,66 (m, 4 H), 2,78 - 2,93 (m, 4 H), 2,62 - 2,78 (m, 2 H), 2,42 - 2,56 (m, 1 H), 2,10 - 2,32 (m, 1 H), 2,00 - 2,09 (m, 1 H), 1,81 - 1,98 (m, 3 H), 1,73 - 1,81 (m, 1 H), 1,58 - 1,69 (m, 3 H), 1,44 - 1,58 (m, 2 H)	
700	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-N-(5-fluoro-2-metoxibenzil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 508,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,12 - 8,56 (m, 1 H), 6,82 - 7,17 (m, 3 H), 4,29 - 4,59 (m, 1 H), 4,12 -	A

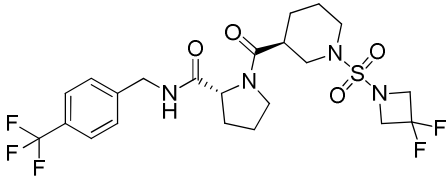
			4,29 (m, 2 H), 3,87 - 4,11 (m, 4 H), 3,74 - 3,84 (m, 4 H), 3,49 - 3,71 (m, 4 H), 2,62 - 2,89 (m, 3 H), 2,03 - 2,26 (m, 1 H), 1,63 - 1,99 (m, 5 H), 1,32 - 1,57 (m, 2 H)	
701	 1-(3-cianobenzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 460,0 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,82 - 7,88 (m, 1 H), 7,74 - 7,81 (m, 2 H), 7,56 - 7,64 (m, 1 H), 7,49 (d, J=16,53, 7,83 Hz, 2 H), 7,39 - 7,44 (m, 1	C

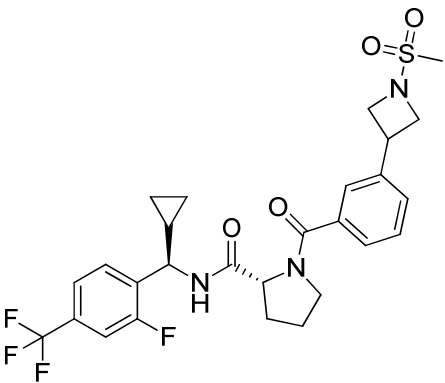
1171/1330

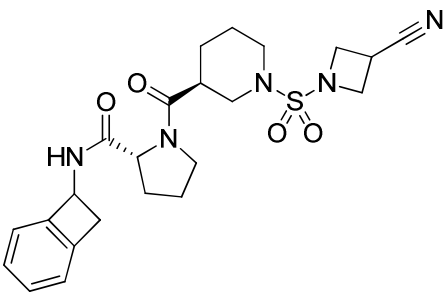
			H), 7,34 (d l, J=10,37 Hz, 1 H), 4,70 - 4,80 (m, 1 H), 4,60 (t, J=7,88 Hz, 1 H), 3,52 - 3,63 (m, 1 H), 3,38 - 3,49 (m, 1 H), 2,34 - 2,47 (m, 1 H), 2,00 - 2,18 (m, 2 H), 1,83 - 1,97 (m, 1 H), 1,20 - 1,34 (m, 1 H), 0,50 - 0,69 (m, 2 H), 0,31 - 0,50 (m, 2 H)	

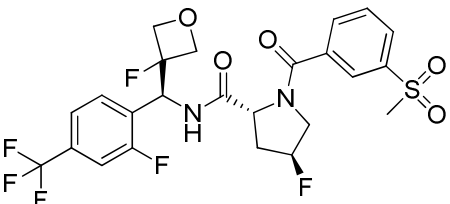
702	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((4-metil-2-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 446,1 (M+H)+	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,63 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 9,8, 6,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 9,9, 6,4 Hz, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,40 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 11,5, 2,7 Hz, 1H), 4,97 (dd, J = 11,4, 3,2 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 8,4 Hz,	Q

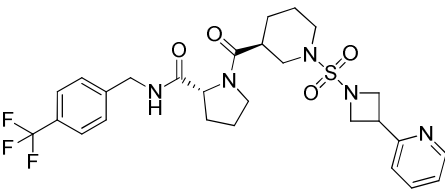
			2H), 4,05 <td></td>	

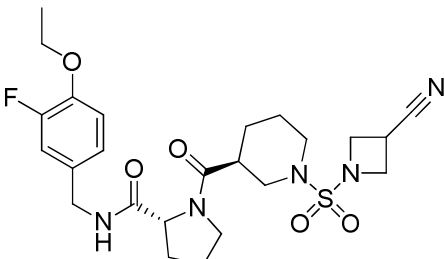
703	 1-(((3S)-1-((3,3-difluoro-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 539,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,57 (d, J=8,04 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=8,04 Hz, 3 H), 4,37 - 4,64 (m, 3 H), 3,80 (d l, J=12,46 Hz, 2 H), 3,53 - 3,65 (m, 2 H), 2,96 (dd, J=12,33, 11,29 Hz, 1 H), 2,67 - 2,81 (m, 2 H), 2,45 (ddd, J=12,26, 6,16, 3,11 Hz, 1 H), 2,13 - 2,26 (m, 1 H), 2,00 - 2,11 (m, 1 H),	M

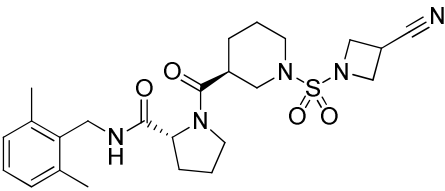
			1,77 - 1,95 (m, 3 H), 1,66 (qt, J=13,04, 3,80 Hz, 1 H), 1,50 (qd, J=12,72, 3,89 Hz, 1 H), 1,19 - 1,38 (m, 2 H)	
704	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(1-(metilsulfonil)-3-azetidil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 568,2 (M+H) ⁺	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 7,09 - 7,50 (m, 7 H), 4,24 - 4,45 (m, 2 H), 4,11 (dd, J = 7,0, 9,4 Hz, 2 H), 3,68 - 3,87 (m, 3 H), 3,27 - 3,54 (m, 2 H), 2,79 - 2,83 (m, 3 H), 2,06 - 2,17 (m, 1 H), 1,60 - 1,78 (m, 3	Q

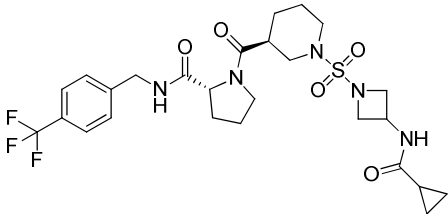
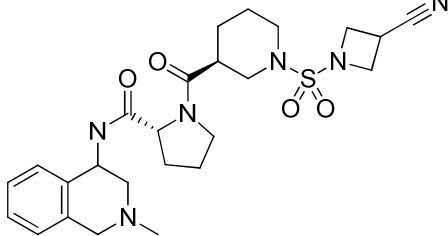
			H), 0,79 - 1,16 (m, 1 H), -0,22 - 0,56 (m, 4 H).	
705	 (2R)-N-(bicyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-yl)-1-((S)-1-((3-cianoazetidin-1-yl)sulfonyl)piperidin-3-carbonyl)pyrrolidine-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 472,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,38 - 8,94 (m, 1 H), 7,05 - 7,36 (m, 4 H), 5,13 - 5,44 (m, 1 H), 4,20 - 4,45 (m, 1 H), 3,72 - 4,16 (m, 5 H), 3,49 - 3,71 (m, 4 H), 2,90 - 3,07 (m, 1 H), 2,59 - 2,89 (m, 3 H), 2,16 - 2,38 (m, 1 H), 1,66 - 2,12 (m, 6	A

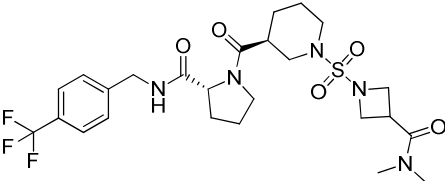
			H), 1,33 - 1,57 (m, 2 H)	
706	 (4S)-4-fluoro-N-((S)-(3-fluoro-3-oxetanil)(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 565,1 (M+H)+	¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 9,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,05 - 8,01 (m, 1H), 7,96 - 7,87 (m, 1H), 7,84 - 7,65 (m, 4H), 5,94 (dd, J = 26,1, 9,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,86 - 4,51 (m, 4H), 4,07 - 3,86 (m, 2H), 3,62 (dd, J = 19,6, 12,5 Hz, 1H), 3,45 (qd, J = 7,0, 5,1 Hz, 2H),	C

			1,11 - 1,00 (m, 3H)	
707	 1-(((3S)-1-((3-(2-pyridinyl)-1-azetidinyl)sulfonyl)-3-piperidinyl)carbonyl)-N-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 580,2 (M+Na)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,30 - 8,78 (m, 2 H), 7,60 - 7,85 (m, 3 H), 7,24 - 7,51 (m, 4 H), 4,24 - 4,55 (m, 4 H), 3,93 - 4,19 (m, 6 H), 3,42 - 3,77 (m, 5 H), 2,60 - 2,99 (m, 3 H), 1,67 - 2,41 (m, 7 H), 1,34 - 1,62 (m, 2 H)	M

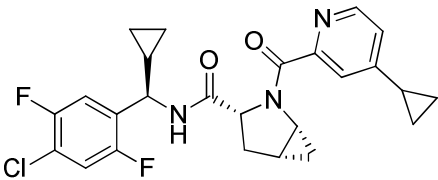
708	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-etóxi-3-fluorobenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 522,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,15 - 8,63 (m, 1 H), 6,83 - 7,25 (m, 3 H), 4,16 - 4,51 (m, 3 H), 3,99 - 4,11 (m, 4 H), 3,86 - 3,98 (m, 2 H), 3,71 - 3,83 (m, 1 H), 3,40 - 3,65 (m, 4 H), 2,63 - 2,90 (m, 3 H), 2,01 - 2,34 (m, 1 H), 1,64 - 1,98 (m, 5 H), 1,38 - 1,57 (m, 2 H), 1,32 (t, 3 H), J=6,94 Hz,	A

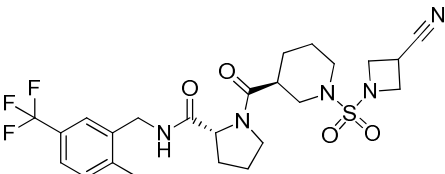
709	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2,6-dimetilbenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 487,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,78 - 8,19 (m, 1 H), 6,98 - 7,11 (m, 3 H), 4,17 - 4,45 (m, 3 H), 4,01 - 4,10 (m, 2 H), 3,88 - 3,98 (m, 2 H), 3,73 - 3,85 (m, 1 H), 3,33 - 3,63 (m, 4 H), 2,62 - 2,85 (m, 2 H), 2,12 - 2,33 (m, 7 H), 1,67 - 2,05 (m, 6 H), 1,30 - 1,57 (m, 2 H)	A

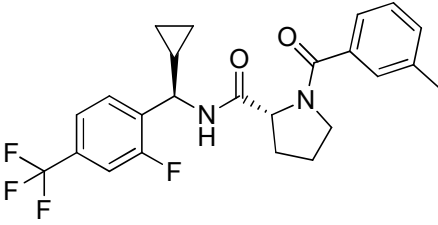
710	 1-(((3S)-1-((3-((ciclopropilcarbonil)amino)-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 586,2 (M+Na)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,62 - 8,85 (m, 1 H), 8,26 - 8,47 (m, 1 H), 7,35 - 7,76 (m, 4 H), 4,21 - 4,58 (m, 4 H), 3,88 - 4,01 (m, 2 H), 3,51 - 3,80 (m, 6 H), 2,61 - 2,98 (m, 3 H), 1,24 - 2,28 (m, 9 H), 0,67 (d l, J=5,97 Hz, 4 H)	M
711	 (2R)-1-((S)-1-((3-cianoazetidil)sulfonil)piperidina-3-carbonil)-N-(2-metil-	LCMS-ESI (POS.) m/z: 514,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,91 - 8,57 (m, 1 H), 6,95 - 7,27 (m, 4 H), 4,97 - 5,13 (m, 1	A

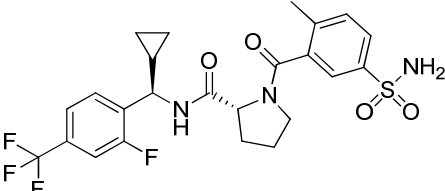
	1,2,3,4-tetra- hidroisoquinolin-4- il)pirrolidina-2- carboxamida		H), 4,23 - 4,51 (m, 1 H), 4,06 (t l, J=8,24 Hz, 2 H), 3,87 - 4,00 (m, 2 H), 3,73 - 3,85 (m, 1 H), 3,41 - 3,66 (m, 5 H), 2,58 - 2,91 (m, 5 H), 2,25 - 2,41 (m, 4 H), 1,66 - 2,23 (m, 6 H), 1,31 - 1,57 (m, 2 H)	
712	 1-(((3S)-1-((3-(dimetilcarbamoil)-1- azetidínil)sulfonil)-3- piperidínil)carbonil)-N- (4- (trifluorometil)benzil)- D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 574,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ 7,55- 7,65 (m, 2H), 7,45-7,54 (m, 1H), 7,32- 7,44 (m, 2H), 4,61 (dd, J=1,97, 7,98 Hz, 1H),	J

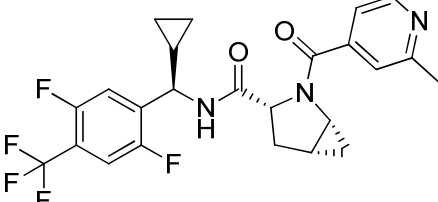
			4,47-4,55 (m, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 2H), 4,03 (dt, J=3,84, 8,24 Hz, 2H), 3,76-3,86 (m, 2H), 3,60 (dd, J=5,23, 8,76 Hz, 2H), 3,47-3,56 (m, 1H), 2,90-3,01 (m, 4H), 2,86-2,90 (m, 3H), 2,67-2,84 (m, 2H), 2,42-2,52 (m, 1H), 2,11-2,25 (m, 1H), 1,98-2,11 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 2H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,58-1,65 (m, 1H), 1,49-1,58 (m, 1H)	

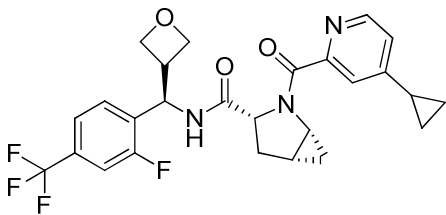
713	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-chloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((4-ciclopropil-2-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 472,2 (M+H)⁺	¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,0, 0,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 9,4, 6,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,8, 6,3 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 4,89 (dd, J = 11,3, 3,4 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,68 – 3,56 (m, 1H), 3,22 (td, J = 6,2, 2,5 Hz, 1H), 2,27 – 2,15 (m, 1H), 1,82 – 1,75 (m, 1H), 1,72 (dd, J = 13,5, 3,6 Hz,	Q

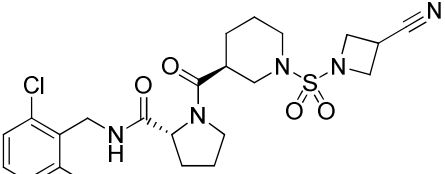
			1H), 1,22 - 1,14 (m, 2H), 1,08 (td, J = 5,1, 2,6 Hz, 1H), 1,05 - 0,89 (m, 4H), 0,61 - 0,50 (m, 1H), 0,50 - 0,41 (m, 1H), 0,40 - 0,30 (m, 2H)	
714	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-metil-5-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 542,0 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,27 - 8,70 (m, 1 H), 7,15 - 7,65 (m, 3 H), 4,47 - 4,57 (m, 1 H), 4,31 - 4,38 (m, 2 H), 3,97 - 4,10 (m, 2 H), 3,85 - 3,97 (m, 2 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 3,30 - 3,71 (m, 4	A

			H), 2,72 - 2,91 (m, 2 H), 2,62 - 2,72 (m, 1 H), 2,32 - 2,41 (m, 3 H), 1,64 - 2,27 (m, 6 H), 1,37 - 1,55 (m, 2 H)	
715	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-metilbenzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 449,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,65 (d l, J=7,40 Hz, 1 H), 7,90 - 8,22 (m, 1 H), 7,52 - 7,67 (m, 3 H), 7,22 - 7,33 (m, 3 H), 4,50 - 4,66 (m, 1 H), 4,27 - 4,35 (m, 1 H), 3,37 - 3,60 (m, 2 H), 2,29 - 2,40 (m, 3 H), 2,05 -	C

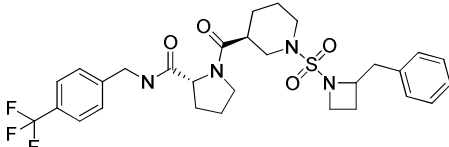
			2,21 (m, 1 H), 1,64 - 1,89 (m, 3 H), 1,01 - 1,26 (m, 1 H), 0,09 - 0,65 (m, 4 H)	
716	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-metil-5-sulfamoilbenzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 528,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,76 (d 1, J=7,27 Hz, 1 H), 7,16 - 7,79 (m, 8 H), 4,09 - 4,66 (m, 2 H), 3,47 - 3,69 (m, 1 H), 3,03 - 3,16 (m, 1 H), 2,23 - 2,37 (m, 3 H), 2,13 - 2,23 (m, 1 H), 1,64 - 1,94 (m, 3 H), 0,76 - 1,26 (m, 1 H), -0,13 - 0,64 (m, 4 H)	C

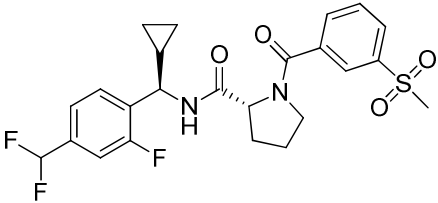
717	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((2-metil-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 480,2 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,52 – 8,94 (m, 2 H), 7,37 – 7,61 (m, 3 H), 5,02 (dd, J = 3,9, 11,4 Hz, 1 H), 4,45 – 4,57 (m, 1 H), 3,69 – 3,90 (m, 1 H), 3,28 (td, J = 2,6, 6,3 Hz, 1 H), 2,70 (td, J = 6,0, 12,4 Hz, 1 H), 2,61 (s, 2 H), 1,71 – 1,99 (m, 3 H), 1,28 (qd, J = 4,0, 8,2 Hz, 1 H), 1,16 (td, J = 2,6, 5,3 Hz, 1 H), 0,77 – 0,88 (m, 1 H),	Q

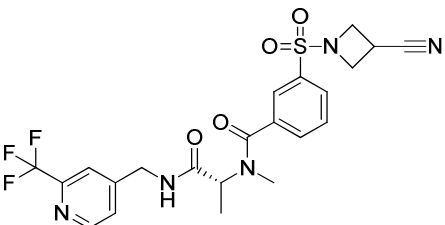
			0,70 (tt, J = 4,5, 8,3 Hz, 1 H), 0,53 - 0,63 (m, 1 H), 0,40 - 0,53 (m, 2 H).	
718	 (1R,3R,5R)-2-((4-ciclopropil-2-piridinil)carbonil)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanyl)metil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 504,2 (M+H)+	¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 4,9, 0,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 5,48 (t, 1H), 4,86 (dd, J = 11,3, 3,6 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 7,8, 6,4 Hz, 1H), 4,52 (t, 1H), 4,41 (t, J = 6,2	Q

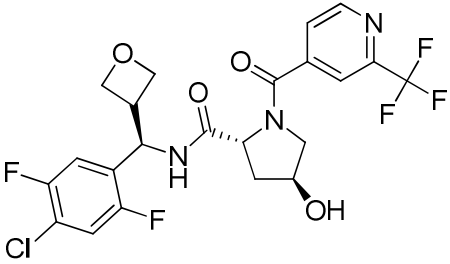
			Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,79 - 3,68 (m, 1H), 3,47 - 3,37 (m, 1H), 3,22 (td, J = 6,1, 2,5 Hz, 1H), 2,28 - 2,14 (m, 1H), 1,71 - 1,62 (m, 2H), 1,16 - 1,06 (m, 1H), 1,03 - 0,87 (m, 4H), 0,81 - 0,65 (m, 2H)	
719	 N-(2-cloro-6-fluorobenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 512,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,43* (t, J=4,87 Hz, 1 H), 8,07 (t, J=5,00 Hz, 1 H), 7,31 - 7,41 (m, 2 H), 7,23 (t, J=8,89 Hz, 1 H), 4,43 -	A

			4,51 (m, 1 H), 4,36 - 4,43* (m, 2 H), 4,23 - 4,30 (m, 2 H), 3,99 - 4,10 (m, 2 H), 3,90 - 3,99 (m, 2 H), 3,72 - 3,86 (m, 1 H), 3,27 - 3,63 (m, 4 H), 2,70 - 2,84 (m, 2 H), 2,55 - 2,66 (m, 1 H), 2,23 - 2,35* (m, 1 H), 2,11 - 2,21* (m, 1 H), 1,96 - 2,04 (m, 1 H), 1,65 - 1,91 (m, 5 H), 1,33 - 1,54 (m, 2 H) O espectro aparece como	

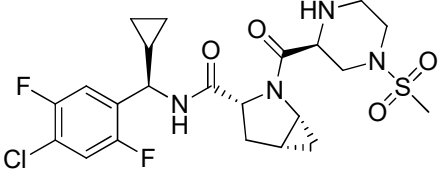
			mistura 2:1 de rotâmeros, *denota picos de rotâmeros mínimos resolvidos	
720	 (2R)-1-((3S)-1-((2-benzilazetidin-1-yl)sulfonyl)piperidin-3-carbonyl)-N-(4-(trifluorometil)benzil)p irrolidina-2-carboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 593,4 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,28-8,76 (m, 1H), 7,60-7,74 (m, 2H), 7,37- 7,49 (m, 2H), 7,11-7,34 (m, 5H), 4,24- 4,51 (m, 4H), 3,43-3,80 (m, 6H), 2,94- 3,07 (m, 1H), 2,61-2,94 (m, 4H), 1,67- 2,29 (m, 8H), 1,34-1,57 (m, 2H)	J

721	 N-((R)-ciclopropil(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 495,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,46 - 8,72 (m, 1 H), 7,30 - 8,07 (m, 7 H), 6,78 - 7,22 (m, 1 H), 4,10 - 4,66 (m, 2 H), 3,38 - 3,64 (m, 2 H), 3,25 - 3,26 (m, 1 H), 2,10 - 2,27 (m, 1 H), 1,64 - 1,90 (m, 3 H), 0,83 - 1,27 (m, 1 H), 0,26 - 0,63 (m, 3 H), -0,11 - 0,15 (m, 1 H)	C

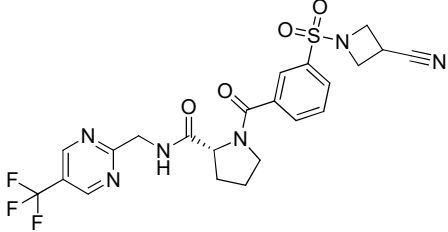
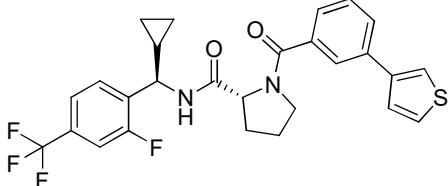
722	 3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-N-metil-N-((1R)-1-metil-2-oxo-2-((2-(trifluorometil)-4-piridinil)metil)amino)etil)benzamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 510,2 (M+H) ⁺	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,65 (d, J=1,35 Hz, 1 H), 7,91 - 7,99 (m, 2 H), 7,80 - 7,86 (m, 1 H), 7,66 - 7,75 (m, 3 H), 7,12 - 7,25 (m, 1 H), 5,14 - 5,24 (m, 1 H), 4,50 - 4,64 (m, 2 H), 4,18 (td, J=8,50, 1,76 Hz, 2 H), 4,00 - 4,07 (m, 2 H), 3,34 - 3,43 (m, 1 H), 2,89 - 3,05 (m, 3 H), 1,53 (d,	C

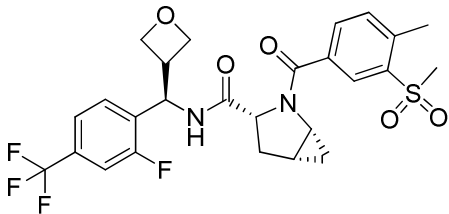
			J=7,05 Hz, 3 H)	
723	 (4S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-4-hidróxi-1-(2-(trifluorometil)-4-piridinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 520,0 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,92 (d, J = 4,9 Hz, 1 H), 8,66 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,91 (t, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,76 – 7,88 (m, 1 H), 7,57 – 7,73 (m, 2 H), 7,46 (dd, J = 6,3, 9,8 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 6,3, 9,7 Hz, 1 H), 5,47 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 5,22 (d, J = 4,9 Hz, 1 H),	Q

			5,10 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 4,92 – 5,04 (m, 1 H), 4,66 (dd, J = 6,4, 7,7 Hz, 1 H), 4,54 (q, J = 6,8, 7,6 Hz, 2 H), 4,38 (dt, J = 6,6, 24,6 Hz, 2 H), 4,19 – 4,33 (m, 2 H), 3,88 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 3,71 (dd, J = 3,9, 10,8 Hz, 1 H), 3,63 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 3,56 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 3,41 (s, 1 H), 3,23 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 3,11 (s, 1 H), 2,04 – 2,29 (m, 2 H),	

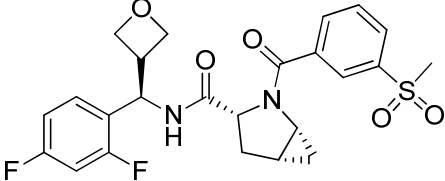
			1,69 – 1,93 (m, 2 H).	
724	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-(((2S)-4-(metilsulfonil)-2-piperazinil)carbonil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 517,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,57 (d l, J=6,75 Hz, 1 H), 7,11 (ddd, J=12,13, 9,15, 6,23 Hz, 2 H), 4,81 (d l, J=9,47 Hz, 1 H), 4,45 (t, J=7,85 Hz, 1 H), 4,04 (dd, J=10,25, 2,85 Hz, 1 H), 3,90 (d l, J=11,42 Hz, 1 H), 3,71 (d l, J=11,42 Hz, 1 H),	M

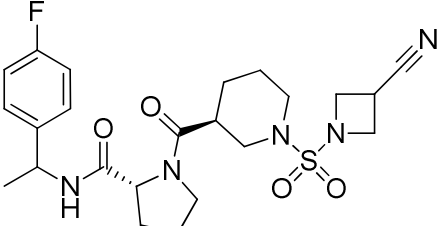
			3,47 - 3,56 (m, 1 H), 3,25 (d l, J=13,23 Hz, 1 H), 3,00 - 3,11 (m, 1 H), 2,83 (s, 3 H), 2,70 - 2,81 (m, 2 H), 2,57 (d l, J=13,23 Hz, 1 H), 2,17 - 2,35 (m, 2 H), 1,56 - 1,80 (m, 1 H), 1,09 - 1,20 (m, 1 H), 0,92 - 0,98 (m, 1 H), 0,88 - 0,92 (m, 1 H), 0,56 - 0,65 (m, 1 H), 0,48 - 0,56 (m, 1 H), 0,36 (tq, J=13,35, 4,60 Hz, 2 H)	

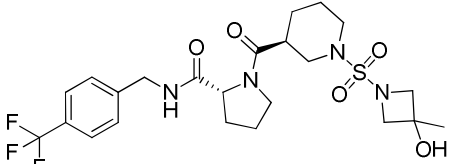
725	 1-(3-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((5-(trifluorometil)-2-pirimidinil)metil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 523,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm 9,02 – 9,13 (m, 2 H), 7,96 – 8,17 (m, 2 H), 7,69 – 7,96 (m, 2 H), 4,40 – 4,82 (m, 3 H), 4,03 – 4,16 (m, 2 H), 3,88 – 3,97 (m, 2 H), 3,46 – 3,85 (m, 3 H), 2,30 – 2,47 (m, 1 H), 1,88 – 2,25 (m, 3 H).	A
726	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(3-(trifluorometil)fenil)propanil)prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 517,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,48 – 8,73 (m, 1 H), 7,21 – 8,02 (m, 10 H), 4,49 – 4,63 (m, 1 H).	C

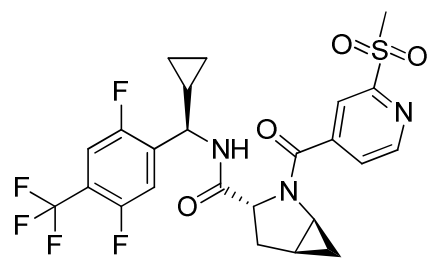
	tiofenil)benzoil)-D-prolinamida		H), 4,19 - 4,39 (m, 1 H), 3,45 - 3,64 (m, 2 H), 2,12 - 2,28 (m, 1 H), 1,63 - 1,94 (m, 3 H), 0,83 - 1,28 (m, 1 H), -0,17 - 0,76 (m, 4 H)	
727	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-(4-metil-3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 555,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,75 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 7,60 (p, J = 6,9, 7,9 Hz, 3 H), 5,48 (t, J = 8,9 Hz, 1 H),	Q

			4,91 (dd, J = 3,7, 11,3 Hz, 1 H), 4,65 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,51 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,41 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,22 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,38 – 3,47 (m, 1 H), 3,27 (s, 4 H), 2,70 (s, 3 H), 2,56 (dd, J = 6,2, 12,5 Hz, 1 H), 1,60 – 1,77 (m, 2 H), 1,14 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 0,78 (dt, J = 5,2, 10,2 Hz, 1 H).	

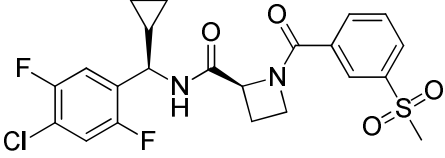
728	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,4-difluorofenil)(3-oxetanil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 491,1 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 8,39 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,09 – 8,20 (m, 2 H), 7,78 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 6,3, 8,7 Hz, 1 H), 6,96 – 7,09 (m, 2 H), 5,59 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,99 (dd, J = 4,1, 11,4 Hz, 1 H), 4,79 – 4,86 (m, 1 H), 4,56 – 4,71 (m, 2 H), 4,36 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,46 – 3,63 (m, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 2,55 – 2,73 (m, 1	A

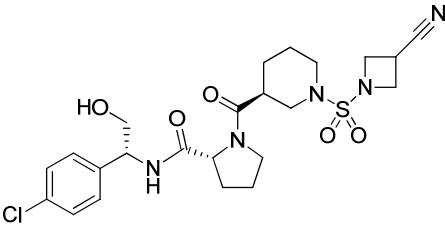
			H), 1,90 (dd, J = 4,3, 13,5 Hz, 1 H), 1,75 - 1,84 (m, 1 H), 1,27 (td, J = 2,7, 5,3 Hz, 1 H), 0,90 (dtd, J = 1,1, 5,7, 9,0 Hz, 1 H).	
729	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1R)-1-(4-fluorofenil)etil)-D-prolinamida, 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-((1S)-1-(4-fluorofenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 492,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,06 - 8,59 (m, 1 H), 7,26 - 7,41 (m, 2 H), 7,06 - 7,19 (m, 2 H), 4,80 - 5,01 (m, 1 H), 4,25 - 4,49 (m, 1 H), 4,01 - 4,14 (m, 2 H), 3,88 - 3,99 (m, 2 H), 3,72 - 3,83 (m, 1	A

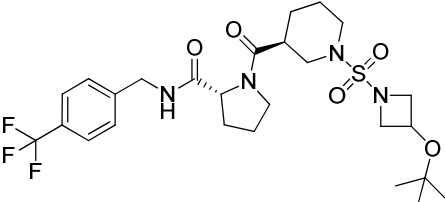
			H), 3,48 - 3,70 (m, 4 H), 2,59 - 2,91 (m, 3 H), 1,62 - 2,30 (m, 6 H), 1,24 - 1,59 (m, 5 H)	
730	 1-(((3S)-1-((3-hidróxi-3-metil-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 533,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,53 - 7,65 (m, 2 H), 7,30 - 7,45 (m, 3 H), 4,59 (dd, J=7,91, 1,69 Hz, 1 H), 4,51 (dd, J=15,44, 6,36 Hz, 1 H), 4,34 - 4,48 (m, 1 H), 3,67 - 3,92 (m, 6 H), 3,53 - 3,65 (m, 2 H), 2,89 - 3,05 (m, 1 H),	M

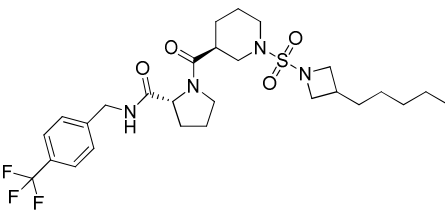
			2,67 - 2,82 (m, 3 H), 2,43 (ddd, J=9,41, 6,55, 3,24 Hz, 1 H), 2,13 - 2,36 (m, 2 H), 1,99 - 2,10 (m, 1 H), 1,74 - 1,96 (m, 4 H), 1,46 - 1,71 (m, 4 H)	
731	 (1S,3R,5S)-N-((R)- ciclopropil(2,5- difluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-2-((2- (metilsulfonyl)-4- piridinil)carbonil)-2- azabicyclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 544,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 8,83 - 8,95 (m, 1 H), 8,38 - 8,46 (m, 1 H), 7,75 - 7,89 (m, 1 H), 7,39 (d l, J=6,53 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J=9,43, 5,60 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J=10,00, 5,55	C

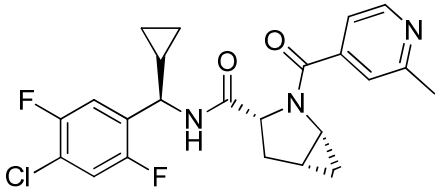
			Hz, 1 H), 4,70 - 4,87 (m, 1 H), 4,42 - 4,53 (m, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 3,16 - 3,23 (m, 1 H), 2,76 (ddd, J=13,48, 7,31, 2,95 Hz, 1 H), 1,95 - 2,17 (m, 2 H), 1,04 - 1,33 (m, 2 H), 0,66 - 0,80 (m, 2 H), 0,57 - 0,65 (m, 1 H), 0,34 - 0,52 (m, 2 H)	

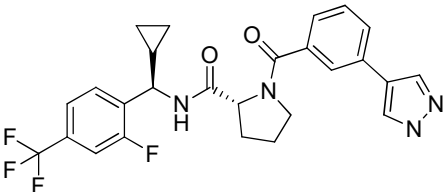
732	 (2S)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azetidina-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 483,0 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 8,26 (s l, 1 H), 8,05 - 8,19 (m, 2 H), 7,98 (d l, J=7,53 Hz, 1 H), 7,74 (t l, J=7,66 Hz, 1 H), 7,10 - 7,23 (m, 2 H), 5,11 (d ld, J=8,89, 6,94 Hz, 1 H), 4,33 - 4,62 (m, 2 H), 4,17 - 4,25 (m, 1 H), 3,12 (s, 3 H), 2,78 - 2,91 (m, 1 H), 2,44 - 2,59 (m, 1 H), 1,12 - 1,32 (m, 1 H), 0,59 - 0,68 (m, 1	C

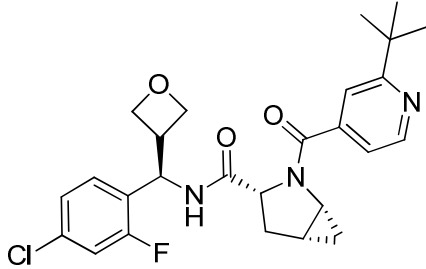
			H), 0,50 - 0,59 (m, 1 H), 0,33 - 0,50 (m, 2 H)	
733	 N-((1R)-1-(4-clorofenil)-2-hidroxiethyl)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 524,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,06 - 8,53 (m, 1 H), 7,27 - 7,44 (m, 1 H), 7,20 - 7,55 (m, 3 H), 5,81 - 5,96 (m, 1 H), 4,73 - 4,90 (m, 1 H), 4,32 - 4,52 (m, 1 H), 3,98 - 4,10 (m, 2 H), 3,86 - 3,98 (m, 2 H), 3,69 - 3,84 (m, 1 H), 3,30 - 3,68 (m, 6	A

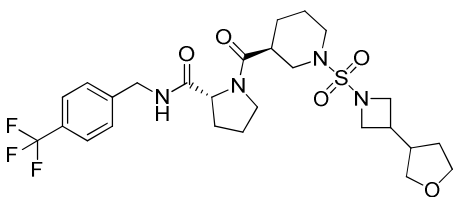
			H), 2,67 - 2,91 (m, 2 H), 2,54 - 2,66 (m, 1 H), 2,01 - 2,30 (m, 1 H), 1,67 - 1,99 (m, 5 H), 1,21 - 1,53 (m, 2 H)	
734	 1-(((3S)-1-((3-terc-butóxi-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 575,3 (M+Na)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,18 - 8,93 (m, 1 H), 7,58 - 7,77 (m, 2 H), 7,45 (d l, J=7,79 Hz, 2 H), 4,42 - 4,57 (m, 2 H), 4,23 - 4,42 (m, 3 H), 3,77 - 3,98 (m, 2 H), 3,52 - 3,71 (m, 6 H), 2,61 - 2,83 (m, 3 H), 1,31 -	M

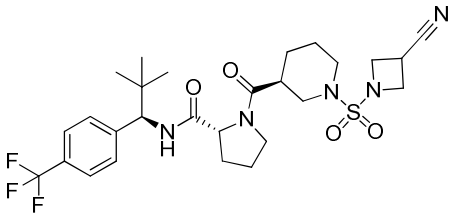
			2,28 (m, 10 H), 1,08 - 1,14 (m, 9 H)	
735	 1-(((3S)-1-((3-pentil-1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 573,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,28-8,75 (m, 1H), 7,61-7,74 (m, 2H), 7,34-7,53 (m, 2H), 4,25-4,53 (m, 3H), 3,75-3,89 (m, 2H), 3,40-3,70 (m, 6H), 2,59-2,84 (m, 3H), 2,04-2,34 (m, 1H), 1,67-2,00 (m, 5H), 1,14-1,58 (m, 11H), 0,77-0,92 (m, 3H)	J

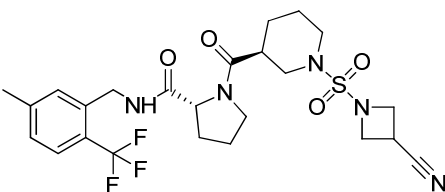
736	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((2-metil-4-piridinil)carbonil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 446,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 8,52 – 8,82 (m, 1 H), 7,52 – 7,66 (m, 1 H), 7,35 (dd, J = 6,1, 9,5 Hz, 2 H), 5,00 (dd, J = 3,8, 11,4 Hz, 1 H), 4,45 – 4,56 (m, 1 H), 3,69 – 3,80 (m, 1 H), 3,13 – 3,30 (m, 1 H), 2,57 – 2,76 (m, 3 H), 1,71 – 1,93 (m, 2 H), 1,12 – 1,40 (m, 2 H), 0,37 – 0,89 (m, 4 H).	Q

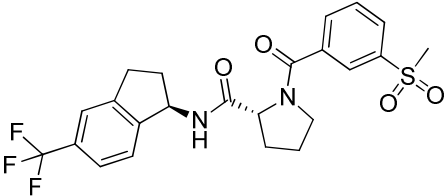
737	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(1H-pirazol-4-yl)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 501,2 (M+H) ⁺	1H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,83 - 13,24 (m, 1 H), 8,53 - 8,79 (m, 1 H), 8,12 - 8,37 (m, 1 H), 7,89 - 8,07 (m, 1 H), 7,11 - 7,75 (m, 6 H), 4,50 - 4,65 (m, 1 H), 4,19 - 4,40 (m, 1 H), 3,45 - 3,64 (m, 2 H), 3,39 - 3,41 (m, 1 H), 2,11 - 2,29 (m, 1 H), 1,63 - 1,92 (m, 3 H), 0,90 - 1,30 (m, 1 H), -0,13 - 0,64 (m, 4 H)	C

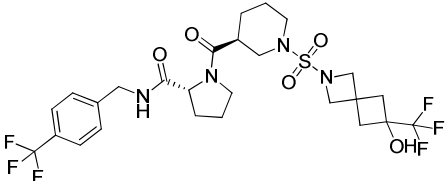
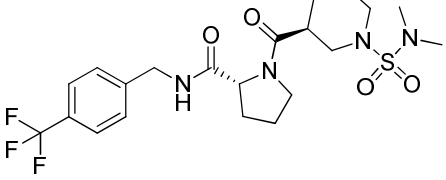
738	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2-fluorofenil)3-oxetanil)metil)-2-((2-(2-metil-2-propanil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 486,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 8,64 (dd, J = 0,9, 5,0 Hz, 1 H), 7,82 (dd, J = 0,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,51 (dd, J = 1,5, 5,0 Hz, 1 H), 7,33 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,22 – 7,27 (m, 2 H), 5,58 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,95 (dd, J = 4,1, 11,4 Hz, 1 H), 4,84 (dd, J = 6,5, 7,6 Hz, 1 H), 4,60 – 4,69 (m, 2 H), 4,37 (t, J = 0,8, 12,5 Hz, 1 H), 3,48 – 3,58 (m, 1 H),	A

			3,37 (s, 1 H), 3,26 (td, J = 2,6, 6,2 Hz, 1 H), 2,60 – 2,69 (m, 1 H), 1,90 (dd, J = 4,1, 13,5 Hz, 1 H), 1,75 – 1,82 (m, 1 H), 1,42 (s, 10 H), 1,25 (dt, J = 2,7, 5,3 Hz, 1 H), 0,81 – 0,89 (m, 1 H).	
739	 (2R)-1-((3S)-1-((3-(tetra-hidrofuran-3-il)azetidin-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)p irrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 573,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,24-8,79 (m, 1H), 7,58-7,76 (m, 2H), 7,36-7,52 (m, 2H), 4,19-4,52 (m, 3H), 3,41-3,92 (m, 12H), 2,59-2,86 (m, 3H), 2,37-2,46 (m,	J

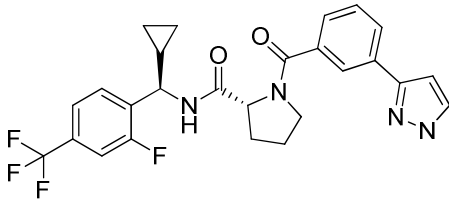
			1H), 2,05-2,37 (m, 2H), 1,63-2,05 (m, 6H), 1,32-1,56 (m, 3H)	
740	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-2,2-dimetil-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 584,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,14 - 8,60 (m, 1 H), 7,61 - 7,76 (m, 2 H), 7,40 - 7,55 (m, 2 H), 4,68 - 4,78 (m, 1 H), 4,46 - 4,64 (m, 1 H), 4,02 - 4,13 (m, 2 H), 3,90 - 3,99 (m, 2 H), 3,74 - 3,84 (m, 1 H), 3,31 - 3,63 (m, 4 H), 2,79 - 2,92 (m, 1	A

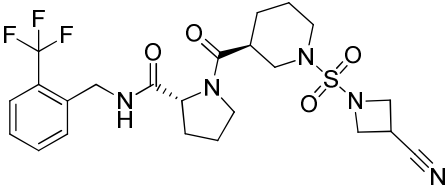
			H), 2,58 - 2,74 (m, 1 H), 2,15 - 2,34 (m, 1 H), 1,58 - 2,06 (m, 6 H), 1,32 - 1,54 (m, 2 H), 0,76 - 0,95 (m, 9 H)	
741	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(5-metil-2-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 542,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,24 - 8,70 (m, 1 H), 7,32 - 7,58 (m, 3 H), 5,07 - 5,09 (m, 1 H), 4,19 - 4,56 (m, 3 H), 4,00 - 4,15 (m, 2 H), 3,85 - 4,00 (m, 2 H), 3,74 - 3,86 (m, 1 H), 3,29 - 3,71 (m, 4 H), 2,70 -	A

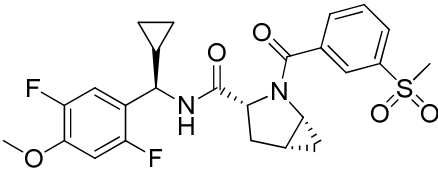
			2,87 (m, 2 H), 2,60 - 2,70 (m, 1 H), 2,28 - 2,37 (m, 3 H), 1,62 - 2,16 (m, 6 H), 1,28 - 1,55 (m, 2 H)	
742	 1-(3-(trifluorometil)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 481,2 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,20 - 8,44 (m, 1 H), 7,21 - 8,09 (m, 7 H), 5,01 - 5,44 (m, 1 H), 4,23 - 4,51 (m, 1 H), 3,43 - 3,70 (m, 2 H), 3,22 - 3,28 (m, 3 H), 2,72 - 3,07 (m, 2 H), 2,10 - 2,46 (m, 2 H), 1,32 - 2,01 (m, 4 H)	A

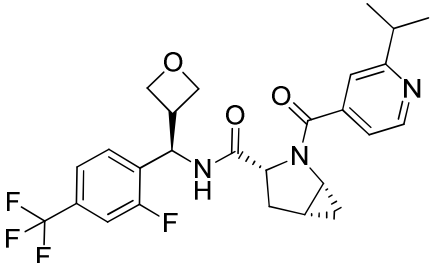
743	 1-(((3S)-1-((6-hidróxi-6-(trifluorometil)-2-azaespiro[3.3]hept-2-il)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 627,4 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16-8,81 (m, 1H), 7,62-7,75 (m, 2H), 7,37-7,53 (m, 2H), 6,42-6,58 (m, 1H), 4,22-4,51 (m, 3H), 3,73-3,88 (m, 4H), 3,42-3,69 (m, 4H), 2,69-2,86 (m, 2H), 2,56-2,69 (m, 3H), 2,29-2,42 (m, 2H), 2,03-2,27 (m, 1H), 1,65-2,03 (m, 5H), 1,32-1,53 (m, 2H)	J
744	 1-(((3S)-1-(dimetilsulfamoil-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 491,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,72* (t, J=6,00 Hz, 1 H), 8,36 (t, J=6,03 Hz, 1 H)	M

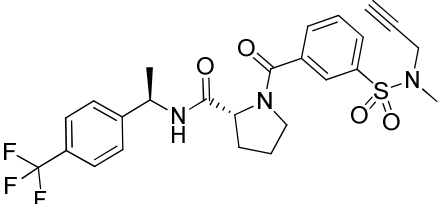
	(trifluorometil)benzil)- D-prolinamida	H), 7,64 - 7,71 (m, 2 H), 7,45 (d, J=7,98 Hz, 2 H), 4,28 - 4,49 (m, 3 H), 3,33 - 3,68 (m, 4 H), 2,76 - 2,89 (m, 2 H), 2,74 (s, 6 H), 2,72* (s, 6 H), 2,64 - 2,68 (m, 1 H), 2,28 - 2,36* (m, 1 H), 2,17 - 2,26* (m, 1 H), 2,06 - 2,14 (m, 1 H), 1,67 - 1,99 (m, 5 H), 1,37 - 1,55 (m, 2 H). O espectro aparece como mistura 2:1 de rotâmeros,	

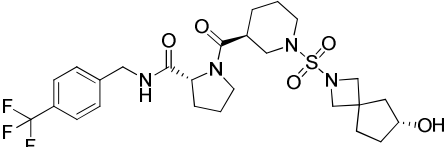
			*denota picos de rotâmeros mínimos resolvidos.	
745	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(1H-pirazol-3-il)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 501,0 (M+H)⁺	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,32 - 8,85 (m, 1 H), 7,12 - 8,03 (m, 9 H), 6,66 - 6,83 (m, 1 H), 4,54 - 4,63 (m, 1 H), 4,24 - 4,34 (m, 1 H), 3,48 - 3,61 (m, 2 H), 2,11 - 2,26 (m, 1 H), 1,70 - 1,92 (m, 3 H), 0,92 - 1,28 (m, 1 H), -0,11 - 0,69 (m, 4 H)	C

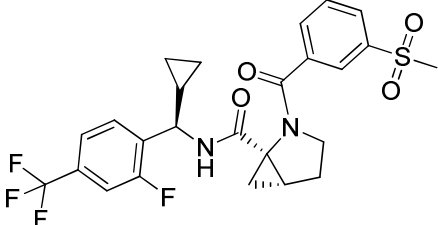
746	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 528,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,33 - 8,74 (m, 1 H), 7,60 - 7,74 (m, 2 H), 7,40 - 7,55 (m, 2 H), 4,31 - 4,56 (m, 3 H), 3,99 - 4,10 (m, 2 H), 3,87 - 3,98 (m, 2 H), 3,73 - 3,83 (m, 1 H), 3,35 - 3,70 (m, 4 H), 2,65 - 2,88 (m, 2 H), 1,69 - 2,35 (m, 7 H), 1,35 - 1,57 (m, 2 H)	A

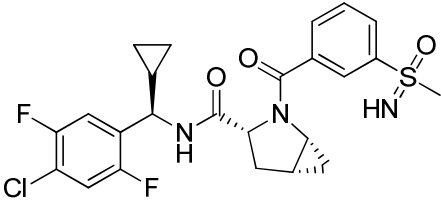
747	 (1R,3R,5R)-N-((R)-cyclopropyl(2,5-difluoro-4-metoxifenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 505,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,20 - 8,53 (m, 1 H) 7,88 - 8,20 (m, 3 H) 7,64 - 7,82 (m, 1 H) 7,02 - 7,32 (m, 2 H) 4,59 - 4,96 (m, 1 H) 4,08 - 4,58 (m, 1 H) 3,79 - 3,88 (m, 3 H) 3,21 - 3,28 (m, 4 H) 2,52 - 2,59 (m, 1 H) 1,53 - 1,74 (m, 2 H) 0,79 - 1,18 (m, 2 H) 0,67 - 0,77 (m, 1 H) -0,26 - 0,54 (m, 4 H)	C

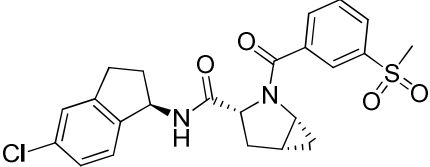
748	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-(2-(2-propanil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 506,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 8,79 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,60 (dd, J = 0,9, 5,1 Hz, 1 H), 7,66 (t, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,46 – 7,60 (m, 4 H), 5,63 – 5,70 (m, 1 H), 4,97 (dd, J = 4,0, 11,4 Hz, 1 H), 4,83 – 4,87 (m, 1 H), 4,59 – 4,70 (m, 2 H), 4,40 (t, 1 H), 3,50 – 3,61 (m, 1 H), 3,27 (td, J = 2,6, 6,2 Hz, 1 H), 3,16 (dt, J = 6,9, 13,9 Hz, 1 H), 2,66	Q

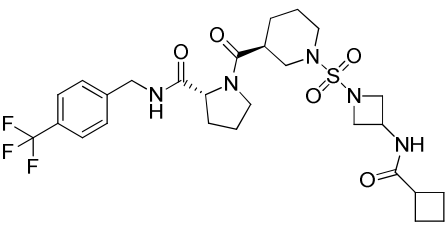
			(dddd, J = 1,1, 6,4, 11,6, 13,3 Hz, 1 H), 1,90 (dd, J = 4,1, 13,5 Hz, 1 H), 1,74 - 1,83 (m, 1 H), 1,35 (dd, J = 2,1, 7,0 Hz, 7 H), 1,23 (td, J = 2,6, 5,3 Hz, 1 H), 0,80 - 0,88 (m, 1 H).	
749	 1-(3-(metil(2-propin-1-il)sulfamoil)benzoil)-N-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 522,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,49 - 8,91 (m, 1 H), 7,50 - 8,04 (m, 8 H), 4,84 - 5,27 (m, 1 H), 3,99 - 4,48 (m, 2 H), 3,59 - 3,68 (m, 1 H), 3,39 -	D

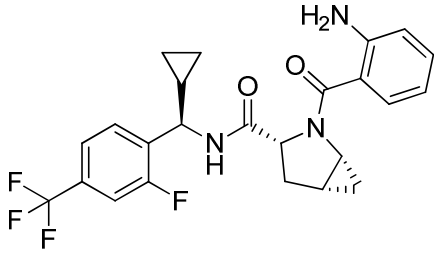
			3,54 (m, 3 H), 2,69 - 3,15 (m, 4 H), 2,69 - 3,19 (m, 1 H), 1,68 - 2,06 (m, 4 H), 1,31 - 1,46 (m, 3 H)	
750	 1-(((3S)-1-(((6R)-6-hidróxi-2-azaespiro[3.4]oct-2-il)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida, 1-(((3S)-1-(((6S)-6-hidróxi-2-azaespiro[3.4]oct-2-il)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 629,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,57 (d, J=8,04 Hz, 2 H), 7,43 (s l, 1 H), 7,28 - 7,39 (m, 2 H), 4,59 (d l, J=6,75 Hz, 1 H), 4,47 - 4,56 (m, 1 H), 4,30 - 4,47 (m, 2 H), 3,89 (dd, J=7,53, 3,63 Hz, 1 H), 3,70 - 3,83 (m, 5 H),	M

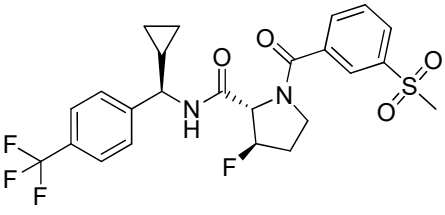
			3,53 - 3,66 (m, 2 H), 2,81 - 3,02 (m, 3 H), 2,60 - 2,81 (m, 3 H), 2,30 - 2,46 (m, 1 H), 1,98 - 2,21 (m, 4 H), 1,75 - 1,96 (m, 6 H), 1,58 - 1,71 (m, 2 H), 1,45 - 1,58 (m, 1 H), 1,42 (s l, 1 H), 1,02 (s l, 1 H), 0,37 (s l, 1 H)	
751	 (1R,5R)-N-((R)- ciclopropil(2-fluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-2-(3- (metilsulfonil)benzoil)-	LCMS- ESI (POS.) m/z: 525,3 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,18 - 8,62 (m, 8 H), 3,54 - 4,69 (m, 3 H), 3,04 (s l, 2 H), 3,29 (s l, 1 H),	C

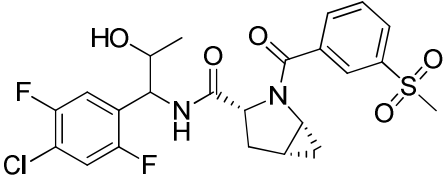
	2- azabicyclo[3.1.0]hexano- 1-carboxamida		1,76 - 2,34 (m, 4 H), 0,86 - 1,62 (m, 2 H), - 0,09 - 0,73 (m, 4 H)	
752	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-(3-(S-metilsulfonimidoil)benzoi)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 508,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,62 (d 1, J=7,53 Hz, 1 H), 8,21 - 8,43 (m, 1 H), 7,29 - 8,20 (m, 5 H), 4,61 - 5,02 (m, 1 H), 3,96 - 4,57 (m, 1 H), 3,04 - 3,88 (m, 5 H), 2,52 - 2,79 (m, 2 H), 1,53 - 1,86 (m, 2 H), 1,02 - 1,35 (m, 2 H), -0,29 - 0,97 (m, 6 H)	Q

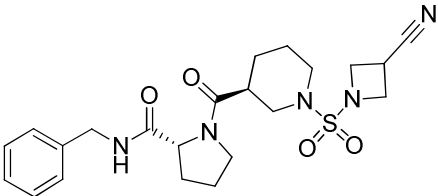
753	 (1R,3R,5R)-N-((1R)-5-chloro-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-(3-(metilsulfonyl)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 459,2 (M+H) ⁺	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,43 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,22 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,06 (ddt, J = 1,4, 7,8, 10,6 Hz, 2 H), 7,75 - 7,85 (m, 1 H), 7,23 - 7,38 (m, 2 H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,23 (q, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,90 (dd, J = 3,7, 11,4 Hz, 1 H), 3,28 (s, 4 H), 2,94 (ddd, J = 3,3, 8,9, 16,4 Hz, 1 H), 2,77 - 2,88 (m, 1 H), 2,57 -	A

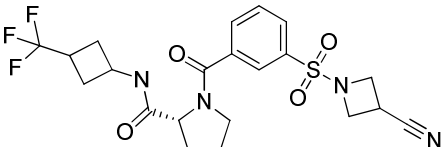
			2,68 (m, 1 H), 2,39 (dtd, J = 3,3, 7,9, 11,5 Hz, 1 H), 1,81 - 1,99 (m, 2 H), 1,74 (dq, J = 6,0, 8,7 Hz, 1 H), 1,34 (td, J = 2,6, 5,1 Hz, 1 H), 0,77 - 0,95 (m, 1 H).	
754	 1-(((3S)-1-((3-((ciclobutilcarbonyl)amino)-1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonyl)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 600,4 (M+Na)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,25 - 8,76 (m, 2 H), 7,59 - 7,77 (m, 2 H), 7,45 (d, J=7,79 Hz, 2 H), 4,25 - 4,57 (m, 4 H), 3,85 - 4,01 (m, 2 H), 3,51 - 3,75 (m, 6	M

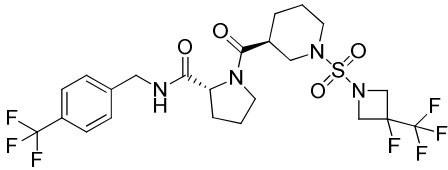
			H), 2,92 - 3,06 (m, 1 H), 2,57 - 2,89 (m, 3 H), 1,68 - 2,18 (m, 12 H), 1,33 - 1,58 (m, 2 H)	
755	 (1R,3R,5R)-2-(2-aminobenzoyl)-N-((R)-cyclopropyl(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 462,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,91 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,69 (q, J = 10,0, 10,8 Hz, 3 H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 5,09 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 4,63 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 1,72 - 1,81	Q

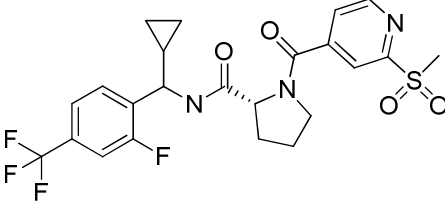
			(m, 1 H), 1,54 - 1,71 (m, 1 H), 1,12 - 1,26 (m, 1 H), 0,66 - 0,77 (m, 1 H), 0,52 - 0,63 (m, 1 H), 0,39 - 0,52 (m, 1 H), 0,37 (s, 2 H).	
756	 (3R)-N-((R)- ciclopropil(4- (trifluorometil)fenil)me til)-3-fluoro-1-(3- (metilsulfonil)benzoil)- D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 513,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 8,13 (s, 1 H), 8,04 - 8,11 (m, 1 H), 7,84 (d, J=7,66 Hz, 1 H), 7,67 - 7,75 (m, 1 H), 7,57 - 7,66 (m, 3 H), 7,47 - 7,53 (m, 2 H), 5,34 -	C

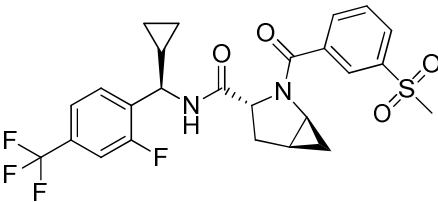
			5,57 (m, 1 H), 4,83 - 5,10 (m, 1 H), 4,41 (t, J=7,85 Hz, 1 H), 3,57 - 3,78 (m, 2 H), 3,04 - 3,17 (m, 3 H), 2,22 - 2,60 (m, 2 H), 1,11 - 1,31 (m, 1 H), 0,54 - 0,74 (m, 2 H), 0,30 - 0,52 (m, 2 H)	
757	 (1R,3R,5R)-N-(1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-hidroxiopropil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 513,0 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,52 (d, J=8,56 Hz, 1 H) 7,18 - 8,19 (m, 6 H) 4,46 - 4,97 (m, 3 H) 3,67 - 3,89 (m, 1 H) 3,23 - 3,28 (m, 4 H) 2,52 -	A

			2,58 (m, 1 H) 1,50 - 1,75 (m, 2 H) 0,91 - 1,16 (m, 4 H) 0,68 - 0,83 (m, 1 H)	
758	 N-benzil-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 460,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,18 - 7,38 (m, 5 H), 4,62 (d l, J=5,97 Hz, 1 H), 4,40 - 4,50 (m, 2 H), 4,10 - 4,17 (m, 4 H), 3,78 (d l, J=12,07 Hz, 2 H), 3,57 - 3,66 (m, 2 H), 3,42 - 3,49 (m, 1 H), 2,97 - 3,02 (m, 1 H), 2,69 - 2,82 (m, 2 H),	A

			2,44 - 2,49 (m, 1 H), 2,18 - 2,26 (m, 1 H), 1,49 - 2,14 (m, 7 H)	
759	 1-(((3-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(<i>cis</i>-3-(trifluorometil)ciclobut il)-D-prolinamida, 1-(((3-((3-ciano-1-azetidini)sulfonil)fenil)carbonil)-N-(<i>trans</i>-3-(trifluorometil)ciclobut il)-D-prolinamida	LCMS- APCI (NEG.) m/z: 483,1 (M-H)	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 8,11 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,92 - 8,02 (m, 2 H), 7,76 - 7,82 (m, 1 H), 4,39 - 4,54 (m, 2 H), 4,07 - 4,13 (m, 2 H), 3,90 - 3,95 (m, 2 H), 3,66 (dt, J = 7,0, 10,1 Hz, 1 H), 3,53 (tdd, J = 3,7, 6,5, 8,8 Hz, 2 H), 3,00 (dtt, J	A

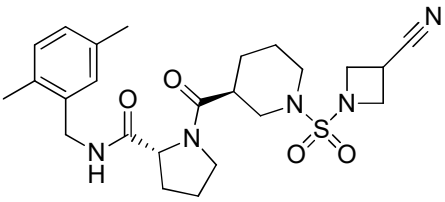
			= 5,3, 10,4, 15,8 Hz, 1 H), 2,53 (tt, J = 4,3, 9,0 Hz, 2 H), 2,26 - 2,46 (m, 4 H), 1,86 - 2,07 (m, 4 H).	
760	 1-(((3S)-1-((3-fluoro-3-(trifluorometil)-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 589,2 (M+Na)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,21 - 8,82 (m, 1 H), 7,60 - 7,79 (m, 2 H), 7,46 (d 1, J=7,53 Hz, 2 H), 4,08 - 4,56 (m, 7 H), 3,40 - 3,75 (m, 4 H), 2,55 - 2,98 (m, 3 H), 1,66 - 2,43 (m, 6 H), 1,32 - 1,60 (m, 2 H)	M

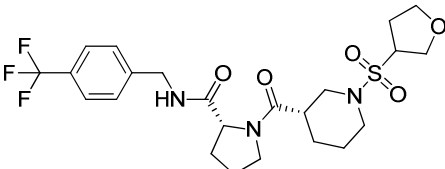
761	 (2R)-N-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(2-(metilsulfonil)isonicotinoyl)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 514,0 (M+H) ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,39 - 8,98 (m, 2 H), 7,26 - 8,14 (m, 5 H), 4,13 - 4,67 (m, 2 H), 3,37 - 3,60 (m, 2 H), 3,17 - 3,35 (m, 3 H), 2,17 - 2,37 (m, 1 H), 1,64 - 2,03 (m, 3 H), 0,87 - 1,29 (m, 1 H), -0,13 - 0,68 (m, 3 H), -0,19 - 0,70 (m, 1 H)	C

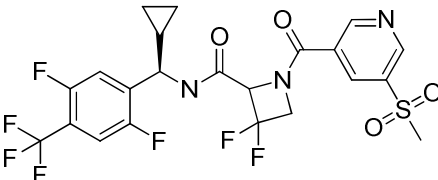
762	 (1S,3R,5S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-(3-(metilsulfonyl)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 525,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,31 - 8,42 (m, 1 H), 8,08 (d l, J=7,78 Hz, 1 H), 8,03 (d l, J=7,78 Hz, 1 H), 7,71 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,57 (d l, J=7,14 Hz, 1 H), 7,45 - 7,52 (m, 1 H), 7,39 - 7,45 (m, 1 H), 7,35 (d, J=10,38 Hz, 1 H), 4,76 (dd, J=8,24, 2,66 Hz, 1 H), 4,59 (t l, J=7,91 Hz, 1 H), 3,22 (t l, J=4,87 Hz, 1 H), 3,11 (s, 3 H),	C

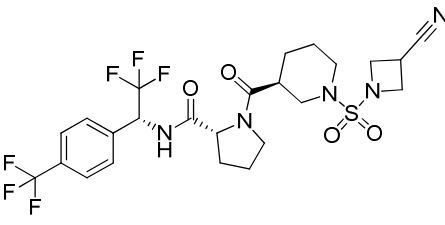
			2,77 (ddd, J=13,27, 7,30, 2,40 Hz, 1 H), 2,06 (d ld, J=12,91, 9,28 Hz, 1 H), 1,95 - 2,03 (m, 1 H), 1,29 - 1,36 (m, 1 H), 1,08 (dt, J=8,50, 5,48 Hz, 1 H), 0,71 - 0,80 (m, 1 H), 0,63 - 0,71 (m, 1 H), 0,53 - 0,63 (m, 1 H), 0,48 (dq, J=9,59, 4,76 Hz, 1 H), 0,35 - 0,45 (m, 1 H)	

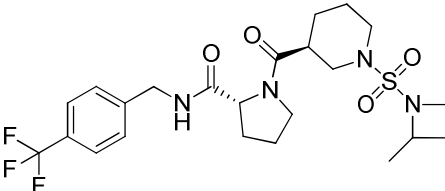
	nil)sulfonil)glicinato de metila		H), 7,52 - 7,63 (m, 3 H), 7,28 - 7,44 (m, 3 H), 5,50 - 5,70 (m, 1 H), 4,77 (dd, J=7,28, 5,36 Hz, 1 H), 4,53 (d, J=5,96 Hz, 2 H), 3,80 (d, J=5,55 Hz, 2 H), 3,57 - 3,68 (m, 4 H), 3,41 - 3,53 (m, 1 H), 2,38 - 2,51 (m, 1 H), 2,01 - 2,25 (m, 3 H), 1,81 - 2,01 (m, 1 H), 1,70 (s l, 2 H)	

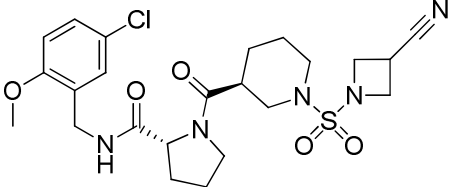
765	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2,5-dimetilbenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 488,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,05 - 8,43 (m, 1 H), 6,91 - 7,09 (m, 3 H), 4,32 - 4,51 (m, 1 H), 4,13 - 4,32 (m, 2 H), 4,00 - 4,12 (m, 2 H), 3,86 - 3,99 (m, 2 H), 3,73 - 3,81 (m, 1 H), 3,43 - 3,71 (m, 5 H), 2,62 - 2,89 (m, 3 H), 2,14 - 2,33 (m, 6 H), 1,69 - 2,11 (m, 5 H), 1,36 - 1,57 (m, 2 H)	A

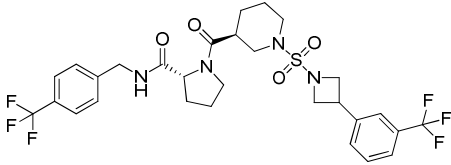
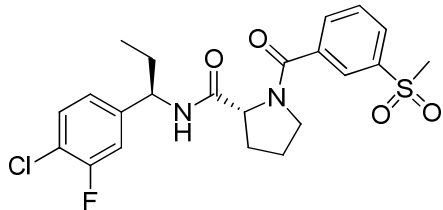
766	 (2R)-1-((3S)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)sulfonyl)piperidin-3-carbonyl)-N-(4-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide	LCMS- APCI (POS.) m/z: 518,2 (M+H) ⁺	¹ H RMN (Metanol-d ₄) δ : 7,78 - 7,59 (m, 1H), 7,58 - 7,43 (m, 1H), 4,68 - 4,38 (m, 4H), 3,83 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,77 - 3,70 (m, 6H), 3,01 - 2,73 (m, 2H), 2,64 (ddd, J = 20,9, 14,6, 8,6 Hz, 4H), 2,26 (dt, J = 14,8, 7,8 Hz, 2H), 2,18 - 1,89 (m, 2H), 1,90 - 1,72 (m, 2H), 1,72 - 1,46 (m, 4H)	R

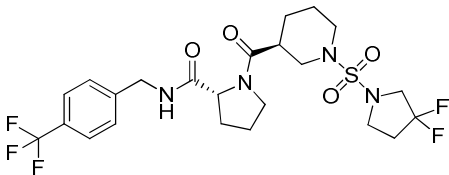
767	 N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-3,3-difluoro-1-(5-(metilsulfonil)nicotinoil)azetidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 554,0 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 9,03 - 9,37 (m, 2 H), 8,34 - 8,67 (m, 1 H), 7,30 - 7,41 (m, 1 H), 7,06 - 7,27 (m, 1 H), 6,65 - 7,04 (m, 1 H), 5,13 - 5,41 (m, 1 H), 4,65 - 4,89 (m, 1 H), 4,49 - 4,64 (m, 1 H), 4,25 - 4,48 (m, 1 H), 3,08 - 3,25 (m, 3 H), 1,11 - 1,47 (m, 1 H), 0,27 - 0,86 (m, 4 H)	C

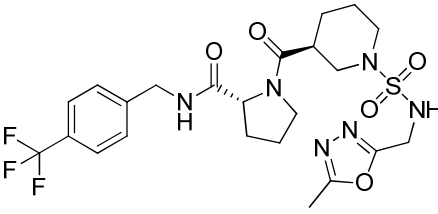
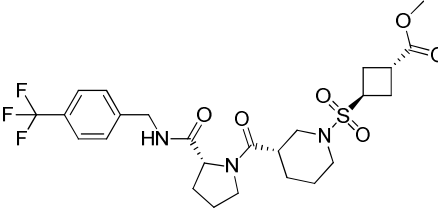
768	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 596,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,19 - 9,50 (m, 1 H), 7,74 - 7,89 (m, 4 H), 5,85 - 6,05 (m, 1 H), 4,46 (dd, J=8,43, 4,15 Hz, 1 H), 3,97 - 4,08 (m, 2 H), 3,84 - 3,95 (m, 2 H), 3,71 - 3,80 (m, 1 H), 3,50 - 3,61 (m, 3 H), 2,69 - 2,81 (m, 2 H), 2,57 - 2,66 (m, 1 H), 2,12 - 2,23 (m, 1 H), 1,86 - 1,99 (m, 2 H), 1,73 - 1,84 (m, 2 H),	A

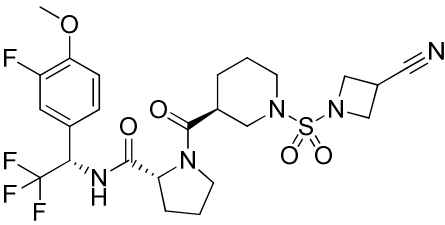
			1,62 - 1,70 (m, 1 H), 1,48 (qt, J=12,82, 3,60 Hz, 1 H), 1,24 - 1,37 (m, 1 H)	
769	 (2R)-1-((3S)-1-((2-metilazetidina-1-il)sulfonil)piperidina-3-carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 517,2 (M+Na)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,27 - 8,82 (m, 1 H), 7,58 - 7,83 (m, 2 H), 7,45 (d l, J=7,79 Hz, 2 H), 4,12 - 4,50 (m, 4 H), 3,43 - 3,84 (m, 7 H), 2,59 - 2,87 (m, 3 H), 2,03 - 2,40 (m, 3 H), 1,65 - 2,01 (m, 7 H), 1,33 - 1,61 (m, 2 H), 1,22 - 1,31 (m, 3 H)	M

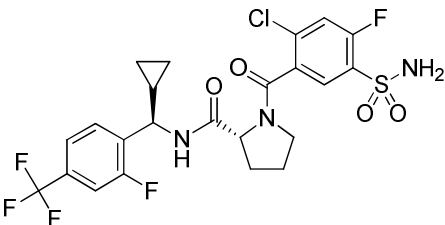
770	 N-(5-cloro-2-metoxibenzil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 524,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,06 - 8,53 (m, 1 H), 7,07 - 7,33 (m, 2 H), 6,92 - 7,05 (m, 1 H), 4,11 - 4,54 (m, 3 H), 3,90 - 4,10 (m, 4 H), 3,74 - 3,85 (m, 4 H), 3,45 - 3,72 (m, 4 H), 2,62 - 2,89 (m, 3 H), 2,06 - 2,35 (m, 1 H), 1,66 - 2,35 (m, 5 H), 1,36 - 1,58 (m, 2 H)	A

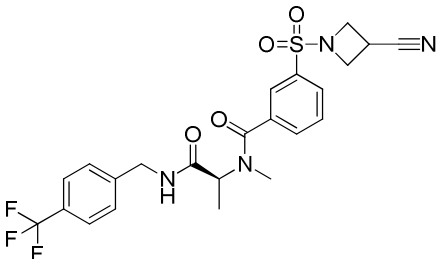
771	 N-(4-(trifluorometil)benzil)-1-(((3S)-1-((3-(3-(trifluorometil)fenil)-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 647,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,27-8,74 (m, 1H), 7,54-7,79 (m, 6H), 7,36-7,51 (m, 2H), 4,26-4,45 (m, 3H), 4,10-4,26 (m, 2H), 3,83-4,05 (m, 3H), 3,46-3,73 (m, 5H), 2,62-2,90 (m, 3H), 2,05-2,42 (m, 1H), 1,37-2,05 (m, 6H)	J
772	 N-((1R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)propil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 467,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,15 - 8,45 (m, 1H), 6,97 - 8,10 (m, 7H), 4,32 - 4,81 (m, 2H), 3,42 - 3,61 (m, 2H), 3,20 -	C

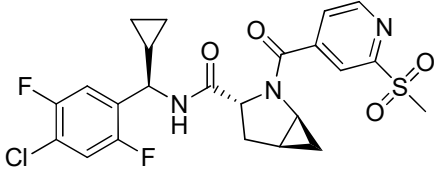
			3,32 (m, 3 H), 2,12 - 2,31 (m, 1 H), 1,28 - 1,97 (m, 5 H), 0,36 - 1,01 (m, 3 H)	
773	 1-(((3S)-1-((3,3-difluoro-1-pirrolidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 553,2 (M+Na)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,30 - 8,83 (m, 1 H), 7,58 - 7,75 (m, 2 H), 7,45 (d 1, J=7,79 Hz, 2 H), 4,24 - 4,55 (m, 3 H), 3,56 - 3,70 (m, 5 H), 3,34 - 3,49 (m, 3 H), 2,78 - 2,93 (m, 2 H), 2,58 - 2,71 (m, 1 H), 2,37 - 2,48 (m, 2 H), 1,35 - 2,20 (m, 8 H)	M

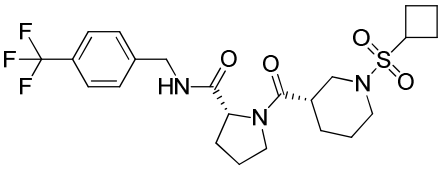
774	 1-(((3S)-1-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)sulfamoil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 559,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,30-8,79 (m, 1H), 7,90-8,15 (m, 1H), 7,60-7,76 (m, 2H), 7,36-7,54 (m, 2H), 4,21-4,52 (m, 5H), 3,38-3,72 (m, 5H), 2,53-2,75 (m, 4H), 1,64-2,37 (m, 7H), 1,27-1,49 (m, 2H)	J
775	 <i>trans</i>-3-(((3S)-3-(((2R)-2-((4-(trifluorometil)benzil)carbamoil)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-piperidinil)sulfonil)ciclobutanocarboxilato de metila	LCMS-APCI (POS.) m/z: 560,2 (M+H)+	1H RMN (Metanol-d4) δ: 7,78 - 7,59 (m, 1H), 7,58 - 7,43 (m, 1H), 4,68 - 4,38 (m, 4H), 3,83 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,77 - 3,70 (m, 6H), 3,01 - 2,73 (m, 2H), 2,64	R

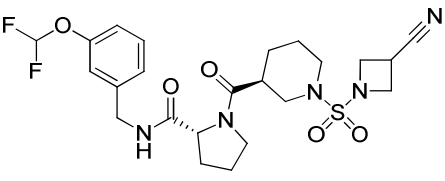
			(ddd, J = 20,9, 14,6, 8,6 Hz, 4H), 2,26 (dt, J = 14,8, 7,8 Hz, 2H), 2,18 - 1,89 (m, 2H), 1,90 - 1,72 (m, 2H), 1,72 - 1,46 (m, 4H)	
776	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 576,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,88 - 9,45 (m, 1 H), 7,09 - 7,50 (m, 3 H), 5,59 - 5,85 (m, 1 H), 4,35 - 4,61 (m, 1 H), 4,00 - 4,14 (m, 2 H), 3,89 - 3,97 (m, 2 H), 3,74 - 3,89 (m, 4 H), 3,41 - 3,67 (m, 4	A

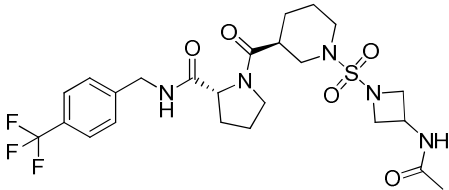
			H), 2,60 - 2,91 (m, 3 H), 2,02 - 2,33 (m, 1 H), 1,68 - 1,97 (m, 4 H), 1,58 - 1,68 (m, 1 H), 1,46 - 1,57 (m, 1 H), 1,32 - 1,45 (m, 1 H)	
777	 1-(2-cloro-4-fluoro-5-sulfamoylbenzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 566,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,72 (s 1, 1 H), 7,42 - 7,94 (m, 7 H), 4,46 - 4,65 (m, 1 H), 4,06 - 4,26 (m, 1 H), 3,12 - 3,67 (m, 2 H), 2,10 - 2,29 (m, 1 H), 1,65 - 1,91 (m, 3 H), 0,90 - 1,22 (m, 1	C

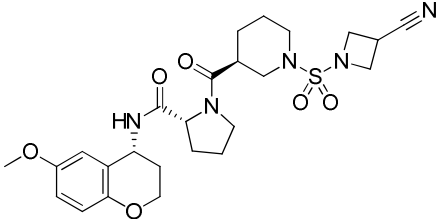
			H), 0,03 - 0,69 (m, 4 H)	
778	 3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-N-metil-N-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((4-(trifluorometil)benzil)amino)etil)benzamida	LCMS- APCI (NEG.) m/z: 507,1 (M-H)	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 7,93 - 8,07 (m, 2 H), 7,72 - 7,91 (m, 2 H), 7,60 - 7,67 (m, 2 H), 7,42 - 7,58 (m, 2 H), 5,05 - 5,17 (m, 1 H), 4,43 - 4,60 (m, 2 H), 4,04 - 4,17 (m, 2 H), 3,85 - 3,98 (m, 2 H), 3,43 - 3,60 (m, 1 H), 2,96 - 3,09	Q

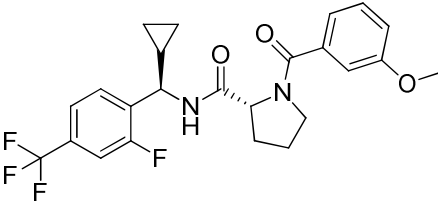
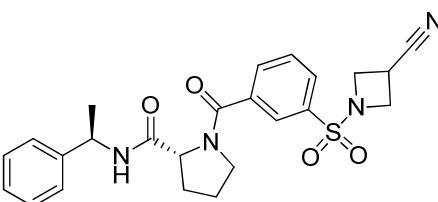
			(m, 3 H), 1,42 - 1,63 (m, 3 H).	
779	 (1S,3R,5S)-N-((R)-(4-chloro-2,5-difluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((2-(metilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 510,0 (M+H) ⁺	¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 8,84 - 8,93 (m, 1 H), 8,36 - 8,48 (m, 1 H), 7,74 - 7,87 (m, 1 H), 7,28 - 7,35 (m, 1 H), 7,10 - 7,20 (m, 2 H), 4,73 (dd, J=8,55, 3,06 Hz, 1 H), 4,47 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 3,15 - 3,23 (m, 1 H), 2,76	C

			(ddd, J=13,48, 7,26, 2,90 Hz, 1 H), 1,99 - 2,15 (m, 2 H), 1,18 - 1,30 (m, 1 H), 1,11 (dt, J=8,86, 5,52 Hz, 1 H), 0,76 (td, J=5,11, 2,54 Hz, 1 H), 0,63 - 0,73 (m, 1 H), 0,59 (tt, J=8,60, 4,41 Hz, 1 H), 0,33 - 0,52 (m, 2 H)	
780	 1-(((3S)-1-(ciclobutilsulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-	LCMS- APCI (POS.) m/z: 502,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, Metanol- d4) δ ppm 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 4,48 (d, J =	R

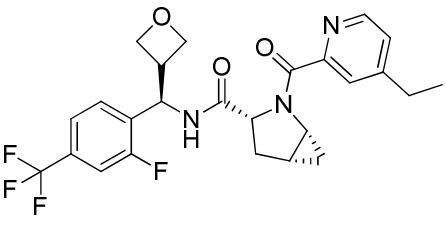
	(trifluorometil)benzil)- D-prolinamida		2,2 Hz, 2 H), 4,44 (dd, J = 4,4, 8,3 Hz, 1 H), 3,93 - 4,03 (m, 1 H), 3,70 - 3,77 (m, 3 H), 2,73 - 2,83 (m, 2 H), 2,43 - 2,53 (m, 3 H), 2,24 - 2,37 (m, 4 H), 1,94 - 2,12 (m, 7 H), 1,50 - 1,65 (m, 2 H).	
781	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(3-(difluorometóxi)benzil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 526,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,29 - 8,71 (m, 1 H), 6,96 - 7,43 (m, 4 H), 4,24 - 4,55 (m, 3 H), 3,88 - 4,13 (m, 4 H), 3,41 -	A

			3,84 (m, 6 H), 2,61 - 2,87 (m, 3 H), 2,06 - 2,34 (m, 1 H), 1,34 - 2,00 (m, 7 H)	
782	 1-(((3S)-1-((3-(acetilamino)-1-azetidini)sulfonil)-3-piperidini)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 560,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,82 - 8,91 (m, 2 H), 7,35 - 7,81 (m, 1 H), 6,86 - 7,35 (m, 1 H), 4,38 - 4,59 (m, 1 H), 4,26 - 4,37 (m, 2 H), 4,04 - 4,26 (m, 5 H), 3,86 - 4,04 (m, 2 H), 3,59 - 3,73 (m, 2 H), 3,53 - 3,59 (m, 1 H), 3,27 - 3,49 (m, 1	M

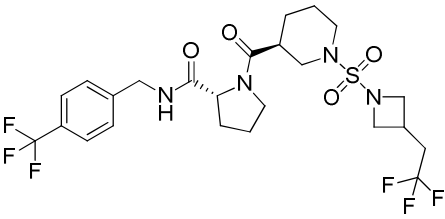
			H), 2,62 - 2,84 (m, 2 H), 2,00 - 2,15 (m, 1 H), 1,67 - 1,99 (m, 4 H), 1,30 - 1,63 (m, 1 H)	
783	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-((4R)-6-metóxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 532,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,04 - 8,74 (m, 1 H), 6,53 - 6,84 (m, 3 H), 4,81 - 5,04 (m, 1 H), 4,21 - 4,46 (m, 1 H), 3,41 - 4,19 (m, 13 H), 2,59 - 2,87 (m, 3 H), 1,65 - 2,33 (m, 9 H), 1,31 - 1,57 (m, 2 H)	A

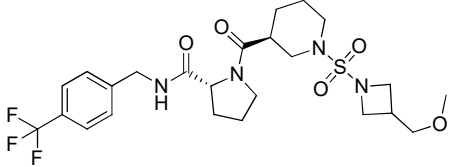
784	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-metoxibenzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 465,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,42 - 8,65 (m, 1 H), 6,66 - 7,71 (m, 8 H), 4,18 - 4,57 (m, 2 H), 3,66 - 3,76 (m, 3 H), 3,42 - 3,56 (m, 1 H), 2,00 - 2,16 (m, 1 H), 1,55 - 1,81 (m, 3 H), 0,89 - 1,17 (m, 1 H), 0,00 - 0,56 (m, 4 H)	C
785	 1-(3-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)fenil)carbonil)-N-((1R)-1-feniletíl)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 467,2 (M+H)⁺	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,77 - 7,99 (m, 2 H), 7,60 - 7,77 (m, 2 H), 7,29 - 7,41 (m, 4 H)	A

			H), 7,14 - 7,27 (m, 2 H), 5,11 (quin, J=7,23 Hz, 1 H), 4,75 - 4,87 (m, 1 H), 4,73 - 6,10 (m, 1 H), 3,97 - 4,22 (m, 4 H), 3,27 - 3,94 (m, 3 H), 1,80 - 2,59 (m, 4 H), 1,41 - 1,57 (m, 3 H)	

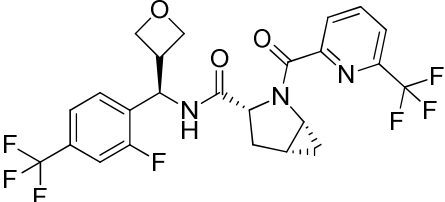
786	 (1R,3R,5R)-2-((4-etil-2-piridinil)carbonil)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 492,2 (M+H)+	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 5,0, 0,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 5,0, 0,8 Hz, 1H), 7,74 - 7,53 (m, 5H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 5,0, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 5,0, 1,8 Hz, 1H), 5,56 - 5,44 (m, 2H), 5,19 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 11,4, 3,4 Hz, 1H), 4,75 - 4,62 (m, 1H), 4,58 - 4,50 (m, 1H), 4,45 (t,	Q

			$J = 6,1 \text{ Hz}$, 1H), $4,38$ $(\text{dd}, J = 7,8,$ $6,2 \text{ Hz}, 2\text{H})$, $4,26$ ($\text{t}, J =$ $6,1 \text{ Hz}, 1\text{H})$, $3,97$ ($\text{td}, J =$ $6,3, 2,6 \text{ Hz},$ $1\text{H})$, $3,90$ ($\text{t},$ $J = 6,2 \text{ Hz},$ $1\text{H})$, $3,85$ ($\text{t},$ $J = 6,1 \text{ Hz},$ $1\text{H})$, $3,81 -$ $3,75$ ($\text{m}, 1\text{H})$, $3,49 - 3,38$ $(\text{m}, 1\text{H})$, $3,29$ $- 3,17$ ($\text{m},$ $1\text{H})$, $2,69$ $(\text{dq}, J =$ $15,0, 7,6 \text{ Hz},$ $4\text{H})$, $1,77$ $(\text{dd}, J =$ $13,4, 2,8 \text{ Hz},$ $1\text{H})$, $1,69$ $(\text{dd}, J =$ $13,5, 3,2 \text{ Hz},$ $1\text{H})$, $1,60$ ($\text{d},$ $J = 8,7 \text{ Hz},$ $1\text{H})$, $1,51$ ($\text{p},$	

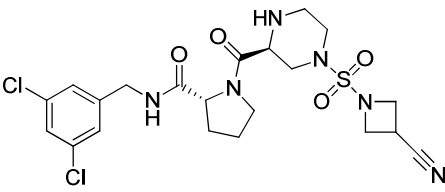
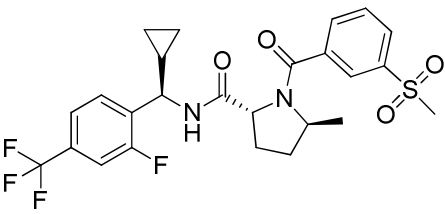
			J = 6,2 Hz, 1H), 1,21 (dt, J = 9,7, 7,6 Hz, 6H), 1,08 - 1,01 (m, 1H), 0,71 (dd, J = 6,4, 4,1 Hz, 2H), 0,65 - 0,51 (m, 1H)	
787	 1-(((3S)-1-((3-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-azetidinyl)sulfonyl)-3-piperidinyl)carbonyl)-N-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 585,2 (M+Na)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,28 - 8,75 (m, 1 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 7,45 (d l, J=7,27 Hz, 2 H), 4,26 - 4,53 (m, 3 H), 3,84 - 3,96 (m, 2	M

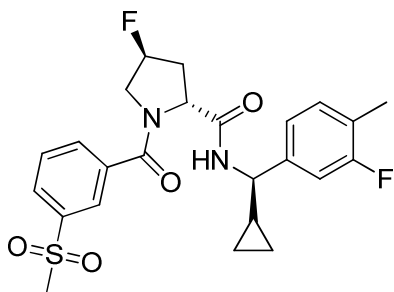
			H), 3,51 - 3,67 (m, 6 H), 2,70 - 2,90 (m, 3 H), 2,53 - 2,68 (m, 3 H), 1,33 - 2,39 (m, 9 H)	
788	 1-(((3S)-1-((3-(metoximetil)-1-azetidinil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS- ESI (POS.) m/z: 547,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,57 (d, J=8,04 Hz, 2 H), 7,49 (t 1, J=5,06 Hz, 1 H), 7,33 - 7,42 (m, 3 H), 4,61 (dd, J=7,79, 1,56 Hz, 1 H), 4,38 - 4,54 (m, 2 H), 3,93 (t, J=8,04 Hz, 2 H), 3,73 - 3,84 (m, 2 H), 3,67 (ddd, J=7,91,	M

			5,71, 2,72 Hz, 2 H), 3,55 - 3,62 (m, 2 H), 3,52 (d, J=6,75 Hz, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 2,92 (dd, J=12,33, 11,29 Hz, 1 H), 2,65 - 2,86 (m, 3 H), 2,41 - 2,61 (m, 1 H), 2,11 - 2,24 (m, 1 H), 1,99 - 2,10 (m, 1 H), 1,81 - 1,94 (m, 3 H), 1,74 - 1,81 (m, 1 H), 1,46 - 1,72 (m, 4 H)	

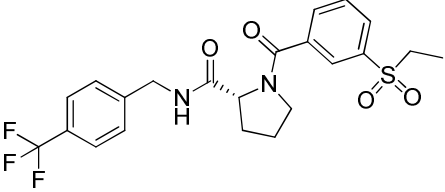
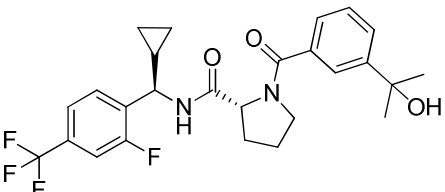
789	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-oxetanil)metil)-2-((6-(trifluorometil)-2-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 532,1 (M+H)+	1H RMN (Metanol-d4) δ: 8,27 - 8,16 (m, 2H), 8,13 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,91 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 3H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 11,7, 2,9 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,99 (dd, J = 11,3, 3,8 Hz, 1H), 4,74 - 4,62 (m, 2H), 4,59 - 4,46 (m, 1H), 4,47 - 4,37 (m,	Q

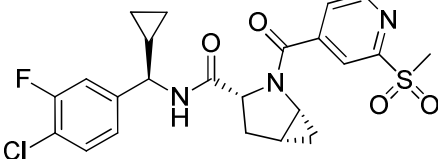
			1H), 4,07 - 3,96 (m, 2H), 3,95 - 3,82 (m, 2H), 3,66 - 3,52 (m, 1H), 2,96 - 2,82 (m, 1H), 2,66 (td, J = 12,6, 6,5 Hz, 1H), 2,09 - 1,95 (m, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 2H), 1,86 - 1,73 (m, 1H), 1,71 - 1,62 (m, 1H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,37 - 1,21 (m, 3H), 1,16 (td, J = 5,4, 2,6 Hz, 1H), 0,98 - 0,81 (m, 2H), 0,81 - 0,72 (m, 1H), 0,71 - 0,61 (m, 1H)	

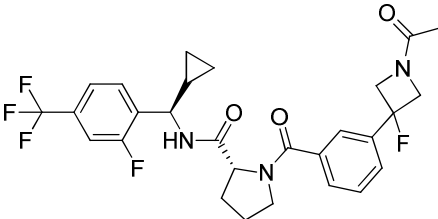
790	 1-(((2S)-4-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-2-piperazinil)carbonil)-N-(3,5-diclorobenzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 529,0 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,28-8,78 (m, 1H), 8,03-8,25 (m, 1H), 7,30-7,61 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 4,22-4,39 (m, 3H), 4,01-4,14 (m, 2H), 3,88-3,98 (m, 2H), 3,70-3,88 (m, 2H), 3,30-3,62 (m, 6H), 2,91-3,06 (m, 1H), 2,68-2,78 (m, 2H), 1,74-2,16 (m, 4H)	E
791	 (5S)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-5-metil-1-(3-metiltio)-1,3,4-dihidropiridin-2(1H)-ona	LCMS-ESI (POS.) m/z: 527,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,98 (s 1, 2 H), 7,54 - 7,85 (m, 2 H), 7,29 - 7,49	C

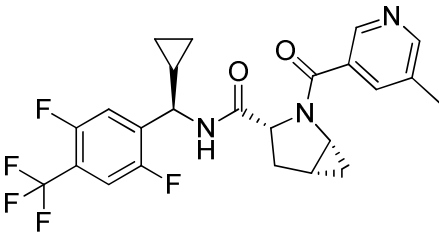
	(metilsulfonil)benzoil)- D-prolinamida		(m, 3 H), 7,22 - 7,27 (m, 1 H), 4,31 - 4,84 (m, 2 H), 4,02 - 4,25 (m, 1 H), 3,00 - 3,15 (m, 3 H), 2,33 - 2,49 (m, 1 H), 1,84 - 2,29 (m, 2 H), 1,63 - 1,71 (m, 1 H), 0,82 - 1,42 (m, 4 H), - 0,05 - 0,63 (m, 4 H)	
792	 (4S)-N-((R)- ciclopropil(3-fluoro-4- metilfenil)metil)-4- fluoro-1-(3-	LCMS- APCI (NEG.) m/z: 475,1 (M-H)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,66 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,88 - 8,12 (m, 1 H), 7,69 - 7,82 (m, 1 H), 6,87 - 7,25	A

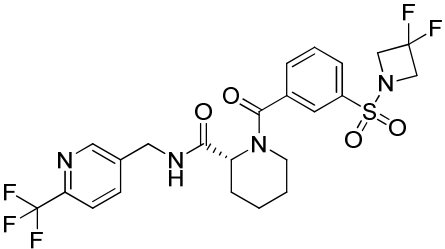
	(metilsulfonil)benzoil)- D-prolinamida		(m, 2 H), 5,33 (dd, J = 18,5, 52,7 Hz, 1 H), 4,26 – 4,74 (m, 2 H), 3,95 (dd, J = 13,2, 37,8 Hz, 1 H), 3,60 (dd, J = 12,7, 20,1 Hz, 1 H), 3,29 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 2,19 (d, 1 H), 1,86 – 2,09 (m, 1 H), 0,47 – 0,80 (m, 1 H), 0,33 – 0,46 (m, 1 H), -0,34 – 0,06 (m, 1 H).	

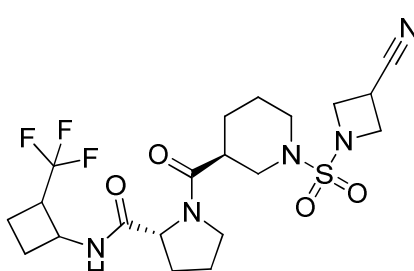
793	 1-(3-(etilsulfonil)benzoil)- N-(4-(trifluorometil)benzil)- D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 469,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,41 - 8,71 (m, 1 H), 7,13 - 8,14 (m, 8 H), 4,38 - 4,40 (m, 1 H), 4,07 - 4,52 (m, 2 H), 3,41 - 3,71 (m, 2 H), 3,34 - 3,39 (m, 1 H), 3,19 - 3,28 (m, 1 H), 2,17 - 2,35 (m, 1 H), 1,73 - 1,99 (m, 3 H), 0,93 - 1,17 (m, 3 H)	C
794	 N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)me	LCMS-ESI (POS.) m/z: 493,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,40 - 8,74 (m, 1 H), 7,41 - 7,74 (m, 5 H), 6,53 -	C

	til)-1-(3-(2-hidróxi-2-propanil)benzoil)-D-prolinamida		7,40 (m, 2 H), 5,02 - 5,12 (m, 1 H), 4,25 - 4,63 (m, 2 H), 3,37 - 3,64 (m, 2 H), 2,11 - 2,22 (m, 1 H), 1,64 - 1,88 (m, 3 H), 1,37 - 1,47 (m, 6 H), 0,98 - 1,25 (m, 1 H), 0,05 - 0,62 (m, 4 H)	
795	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil)metil)-2-((2-(metilsulfonil)-4-piridinil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 492,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,28 - 9,00 (m, 2 H), 7,69 - 8,22 (m, 2 H), 7,49 - 7,62 (m, 1 H), 7,01 - 7,46 (m, 2 H), 4,59 - 5,02 (m, 1	C

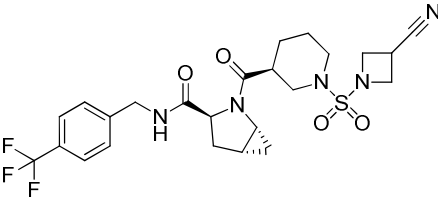
			H), 3,80 - 4,31 (m, 1 H), 3,26 - 3,34 (m, 4 H), 2,57 - 2,70 (m, 1 H), 1,56 (s, 2 H), 0,69 - 1,29 (m, 3 H), -0,32 - 0,56 (m, 4 H)	
796	 1-(3-(1-acetil-3-fluoro-3-azetidini)benzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 550,2 (M+H)+	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 7,17 - 7,61 (m, 7 H), 3,91 - 4,54 (m, 6 H), 3,27 - 3,55 (m, 2 H), 1,61 - 2,19 (m, 7 H), 1,05 - 1,17 (m, 1 H), 0,20 - 0,56 (m, 4 H).	W

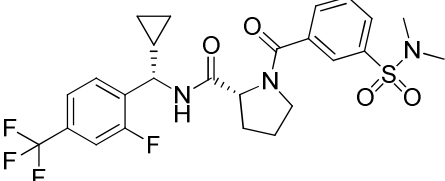
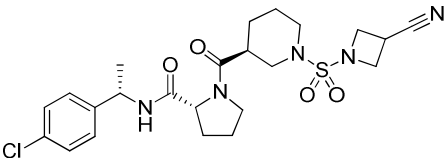
797	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-((5-metil-3-piridinil)carbonil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- APCI (POS.) m/z: 480,2 (M+H) ⁺	¹ H RMN (Metanol-d ₄) δ : 8,64 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 9,5, 5,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 10,8, 5,6 Hz, 1H), 4,93 (dd, J = 11,4, 4,0 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,66 - 2,51 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,82 (dd, J = 13,5, 4,0 Hz, 1H), 1,74 - 1,62 (m, 1H), 1,19 - 1,11 (m, 1H), 1,06 (td, J = 5,3, 2,6 Hz, 1H), 0,75 (dt, J = 9,1, 5,8 Hz, 2H), 0,64 -	Q

			0,54 (m, 1H), 0,53 - 0,44 (m, 1H), 0,44 - 0,31 (m, 2H)	
798	 (2R)-1-((3-((3,3-difluoro-1-azetidinil)sulfonyl)phenyl)carbonyl)-N-((6-(trifluorometil)-3-piridinil)metil)-2-piperidinacarboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 547,2 (M+H) ⁺	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,68 (s l, 2 H), 7,67 - 8,04 (m, 6 H), 5,18* (s l, 1 H), 4,02 - 4,56 (m, 7 H), 3,17 - 3,39 (m, 2 H), 2,75 - 2,91* (m, 2 H), 2,25 (d l, J=10,11 Hz, 1 H), 1,21 - 1,80 (m, 5 H). 0 espectro aparece como mistura 2:1 de rotâmeros, *denota picos	C

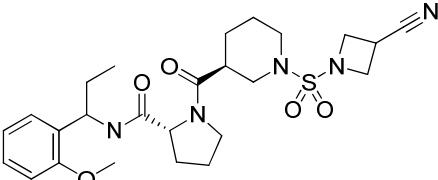
			de rotâmeros mínimos resolvidos.	
799	 (2R)-1-((S)-1-((3-cianoazetidin-1-yl)sulfonyl)piperidin-3-carbonyl)-N-(2-(trifluorometil)ciclobutyl)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 492,2 (M+H)⁺	¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 - 8,62 (m, 1 H), 4,35 - 4,45 (m, 1 H), 4,24 - 4,34 (m, 1 H), 4,01 - 4,19 (m, 1 H), 3,99 - 4,46 (m, 2 H), 3,86 - 3,96 (m, 2 H), 3,74 - 3,84 (m, 1 H), 3,49 - 3,68 (m, 3 H), 3,27 - 3,34 (m, 1 H), 2,96 - 3,17 (m, 1	A

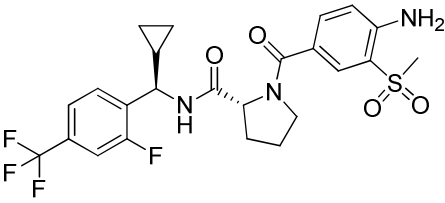
			H), 2,56 - 2,92 (m, 3 H), 1,92 - 2,23 (m, 3 H), 1,83 - 1,91 (m, 4 H), 1,58 - 1,75 (m, 3 H), 1,28 - 1,53 (m, 2 H)	
800	1-(((3S)-1-(1-azaspiro[3.3]hept-1-ylsulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 543,2 (M+Na)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,31 - 8,80 (m, 1 H), 7,57 - 7,76 (m, 2 H), 7,45 (d l, J=8,04 Hz, 2 H), 4,21 - 4,56 (m, 3 H), 3,52 - 3,70 (m, 6 H), 2,61 - 2,84 (m, 3 H), 1,29 - 2,41 (m, 16 H)	M

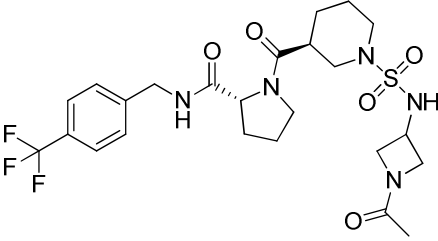
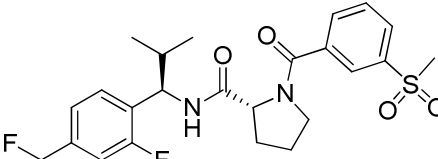
801	 (1R, 3S, 5R)-2-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 540,2 (M+H)⁺	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,33 - 7,76 (m, 4 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 4,39 - 4,66 (m, 3 H), 4,03 - 4,18 (m, 4 H), 3,70 - 3,88 (m, 2 H), 3,24 - 3,53 (m, 2 H), 3,01 - 3,13 (m, 1 H), 2,90 - 3,01 (m, 1 H), 2,74 - 2,90 (m, 2 H), 1,50 - 2,17 (m, 5 H), 1,32 - 2,23 (m, 1 H), 0,52 - 1,26 (m, 2 H)	C

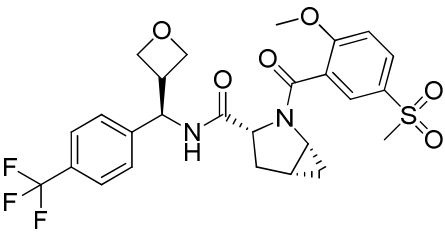
802	 N-((S)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-1-(3-(dimetilsulfamoil)benzoi l)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 542,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,51 - 8,71 (m, 1 H), 7,31 - 7,88 (m, 7 H), 4,28 - 4,65 (m, 2 H), 3,41 - 3,73 (m, 2 H), 2,51 - 2,70 (m, 6 H), 2,19 - 2,34 (m, 1 H), 1,73 - 1,99 (m, 3 H), 1,15 - 1,23 (m, 1 H), 0,15 - 0,61 (m, 4 H)	A
803	 N-((1S)-1-(4-clorofenil)etil)-1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidil)sulfonil)-3-piperidinil)carbonil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 508,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,28 - 7,50 (m, 2 H), 7,15 - 7,19 (m, 2 H), 4,95 - 5,04 (m, 1 H)	C

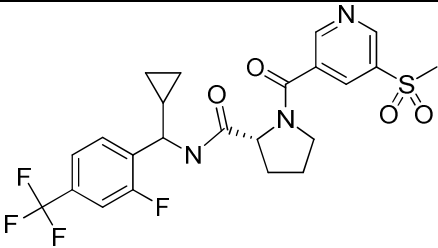
			H), 4,60 (d l, J=6,36 Hz, 1 H), 4,06 - 4,16 (m, 4 H), 3,77 (d l, J=12,46 Hz, 2 H), 3,40 - 3,66 (m, 3 H), 2,93 - 3,02 (m, 1 H), 2,63 - 2,85 (m, 3 H), 2,39 - 2,45 (m, 1 H), 2,11 - 2,21 (m, 1 H), 1,97 - 2,05 (m, 1 H), 1,79 - 1,95 (m, 3 H), 1,48 - 1,69 (m, 2 H), 1,45 (d, J=6,88 Hz, 3 H)	

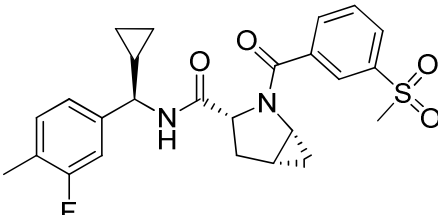
804	 (2R)-1-((S)-1-((3-cianoazetidin-1-yl)sulfonyl)piperidina-3-carbonil)-N-(1-(2-metoxifenil)propil)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 518,2 (M+H) ⁺	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,85 - 8,45 (m, 1 H), 7,11 - 7,31 (m, 2 H), 6,81 - 7,04 (m, 2 H), 4,93 - 5,08 (m, 1 H), 4,31 - 4,52 (m, 1 H), 3,89 - 4,14 (m, 4 H), 3,74 - 3,88 (m, 4 H), 3,44 - 3,69 (m, 4 H), 2,59 - 2,91 (m, 3 H), 2,00 - 2,37 (m, 1 H), 1,19 - 1,97 (m, 9 H), 0,71 - 0,94 (m, 3 H)	A

805	 1-(4-amino-3-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 528,0 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,63 (d 1, J=5,97 Hz, 1 H), 7,24 - 7,89 (m, 5 H), 6,89 (d 1, J=7,66 Hz, 1 H), 6,27 - 6,62 (m, 2 H), 4,19 - 4,66 (m, 2 H), 3,54 - 3,65 (m, 2 H), 3,09 - 3,20 (m, 3 H), 2,07 - 2,25 (m, 1 H), 1,56 - 1,95 (m, 3 H), 0,94 - 1,30 (m, 1 H), -0,02 - 0,62 (m, 4 H)	C

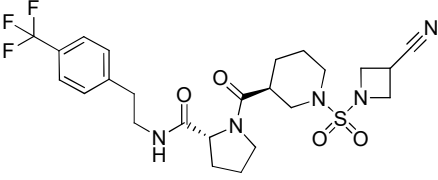
806	 1-(((3S)-1-((1-acetil-3-azetidini)sulfamoi)-3-piperidini)carbonil)-N-(4-(trifluorometil)benzil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 560,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,28-8,80 (m, 1H), 7,59-8,03 (m, 3H), 7,34-7,55 (m, 2H), 4,21-4,53 (m, 4H), 3,87-4,12 (m, 3H), 3,41-3,75 (m, 6H), 2,55-2,73 (m, 3H), 1,74-2,35 (m, 8H), 1,26-1,59 (m, 2H)	J
807	 N-((1R)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 515,2 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,27 - 8,62 (m, 1 H), 7,42 - 8,11 (m, 7 H), 4,38 - 4,97 (m, 2 H), 3,39 - 3,65 (m, 2 H), 3,21 - 3,29 (m, 3 H), 2,11 -	C

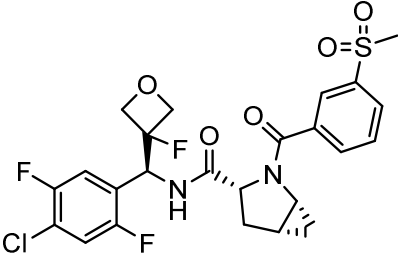
			2,29 (m, 1 H), 1,57 - 2,07 (m, 4 H), 0,48 - 1,08 (m, 6 H)	
808	 (1R,3R,5R)-2-(2-metóxi-5-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-3-oxetanil-(4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 553,1 (M+H) ⁺	¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ ppm 8,01 - 8,07 (m, 3 H), 7,71 (s, 1 H), 7,61 (d, 2 H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,16 (d, 1 H), 5,42 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 5,12 (d, J = 10,5 Hz, 1 H), 4,66 - 4,76 (m, 2 H), 4,60 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,45 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,14 (q,	S

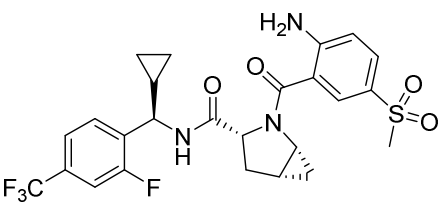
			$J = 7,1 \text{ Hz}$, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,45 (tdd, $J = 1,7, 6,2, 8,0 \text{ Hz}$, 1 H), 3,09 (s, 5 H), 2,80 (dd, $J = 2,0, 13,2 \text{ Hz}$, 1 H), 2,27 – 2,36 (m, 1 H), 2,07 (s, 1 H), 1,68 (dd, $J = 5,3, 9,2 \text{ Hz}$, 1 H), 1,28 (t, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 1 H), 0,85 – 0,95 (m, 1 H), 0,72 – 0,80 (m, 1 H).	
809	 (2R)-N-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)me	LCMS-ESI (POS.) m/z: 514,0 (M+H)+	$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,19 - 9,25 (m, 4 H), 7,21 - 7,91 (m, 3 H), 4,26 -	C

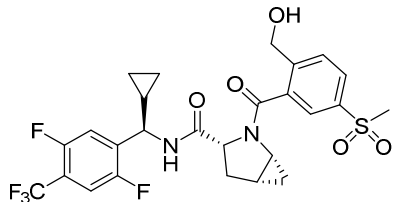
	til)-1-(5-(metilsulfonil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxamida		4,67 (m, 2 H), 3,46 - 3,67 (m, 2 H), 3,25 - 3,45 (m, 3 H), 2,10 - 2,31 (m, 1 H), 1,65 - 2,00 (m, 3 H), 0,98 - 0,99 (m, 1 H), 0,87 - 1,32 (m, 1 H), -0,15 - 0,65 (m, 4 H)	
810	 (1R,3R,5R)-N-((R)-ciclopropil(3-fluoro-4-metilfenil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-APCI (POS.) m/z: 471,2 (M+H)⁺	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,53 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,19 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,98 - 8,10 (m, 2 H), 7,79 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,04 - 7,13	c

			(m, 1 H), 4,95 (dd, J = 3,6, 11,4 Hz, 1 H), 4,35 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 4,26 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 3,26 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 2,14 – 2,24 (m, 2 H), 1,63 – 1,81 (m, 2 H), 1,11 (dd, J = 4,8, 8,3 Hz, 1 H), 0,71 – 0,80 (m, 1 H), 0,36 – 0,51 (m, 2 H), 0,23 – 0,34 (m, 1 H).	

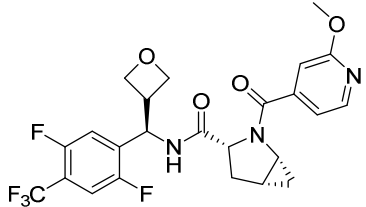
811	 1-(((3S)-1-((3-ciano-1-azetidínil)sulfonil)-3-piperidínil)carbonil)-N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-D-prolinamida	LCMS-ESI (POS.) m/z: 542,1 (M+H)+	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,38 - 8,23 (m, 5 H), 4,15 - 4,38 (m, 1 H), 3,99 - 4,11 (m, 2 H), 3,86 - 3,99 (m, 2 H), 3,74 - 3,84 (m, 1 H), 3,14 - 3,67 (m, 6 H), 2,63 - 2,92 (m, 1 H), 2,51 - 2,96 (m, 3 H), 2,50 - 2,99 (m, 1 H), 1,97 - 2,30 (m, 1 H), 1,59 - 1,91 (m, 5 H), 1,28 - 1,57 (m, 2 H)	A

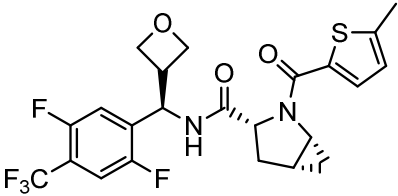
812	 (1R,3R,5R)-N-((S)-(4-chloro-2,5-difluorofenil)(3-fluoro-oxetan-3-yl)methyl)-2-(3-(methylsulfonyl)benzoyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z 543,1 (M+H)	¹ H RMN (Metanol-d ₄) δ: 8,39 (s, 1H), 8,16 - 8,10 (m, 2H), 7,79 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 9,3, 6,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,7, 6,3 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 28,0 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 11,4, 4,3 Hz, 1H), 4,82 - 4,74 (m, 2H), 4,65 - 4,55 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,77 - 2,63 (m, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,34 - 1,27 (m,	Y

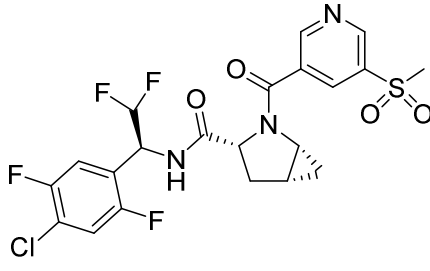
			1H), 0,97 - 0,88 (m, 1H)	
813	 (1R,3R,5R)-2-(2-amino-5-(metilsulfonil)benzoil)-N-((R)-ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)methyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z 540,2	¹ H RMN (Metanol- <i>d</i> ₄) δ : 7,85 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 2H), 7,47 - 7,32 (m, 2H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 11,5, 3,5 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,21 - 3,15 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 1,85 (dd, J = 13,6, 3,5 Hz, 1H), 1,65 -	AA

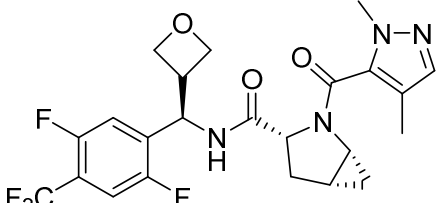
			1,55 (m, 1H), 1,25 – 1,14 (m, 1H), 0,97 – 0,90 (m, 1H), 0,71 – 0,63 (m, 1H), 0,63 – 0,54 (m, 1H), 0,52 – 0,45 (m, 1H), 0,45 – 0,38 (m, 1H), 0,38 – 0,26 (m, 1H)	
814	 (1R,3R,5R)-N-((R)- ciclopropil(2,5- difluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-2-(2- (hidroxiamino)-5- (metilsulfonil)benzoil)- 2- azabicciclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z 571,2 m/z: (M-H) ⁺	¹ H RMN (DMSO- d ₆) δ: 8,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,86 – 7,74 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 11,1, 5,5 Hz, 1H), 5,64 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,89 (dd, J =	Z

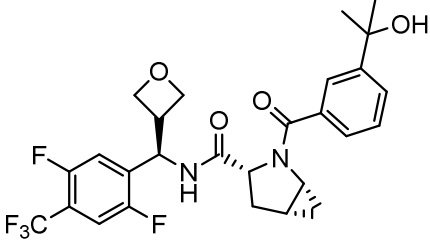
			11,4, 3,2 Hz, 1H), 4,71 (qd, J = 15,1, 5,8 Hz, 2H), 4,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,00 (td, J = 6,2, 2,5 Hz, 1H), 1,80 (dd, J = 13,5, 3,3 Hz, 1H), 1,67 - 1,54 (m, 1H), 1,21 (dq, J = 8,2, 4,1, 3,5 Hz, 1H), 0,97 (td, J = 5,2, 2,7 Hz, 1H), 0,59 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 0,55 - 0,45 (m, 1H), 0,40 (d, J = 4,8 Hz, 2H)	

815	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(2-metóxi-isonicotinoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z 512,2	¹H RMN (Metanol-<i>d</i>₄) δ: 8,27 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,5, 5,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 10,6, 5,5 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 5,2, 1,3 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,62 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,94 (dd, J = 11,4, 4,0 Hz, 1H), 4,85 (dd, J = 7,6, 6,5 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 7,8, 6,5 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,40 (t, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,62 – 3,46 (m, 1H), 3,31 – 3,26	AA

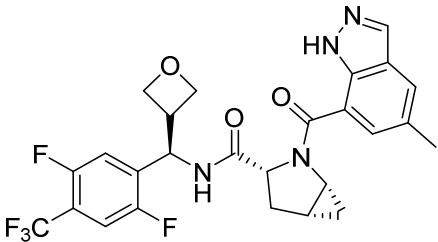
			(m, 1H), 2,74 - 2,58 (m, 1H), 1,90 (dd, J = 13,5, 4,0 Hz, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 1H), 1,24 - 1,16 (m, 1H), 0,90 - 0,78 (m, 1H)	
816	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(5-metiltiofeno-2-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z 501,1	¹ H RMN (Metanol- <i>d</i> ₄) δ: 7,72 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 9,5, 5,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 10,6, 5,5 Hz, 1H), 6,91 - 6,84 (m, 1H), 5,57 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 11,2, 4,6 Hz, 1H), 4,85 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,70 -	AA

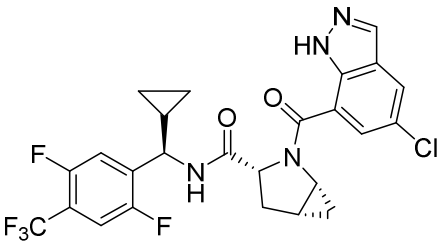
			4,59 (m, 2H), 4,39 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,80 – 3,69 (m, 1H), 3,58 – 3,42 (m, 1H), 2,73 – 2,57 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,93 – 1,74 (m, 2H), 1,26 – 1,16 (m, 1H), 1,05 – 0,93 (m, 1H)	
817	 (1R,3R,5R)-N-((S)-1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,2-difluoroetil)-2-(5-(metilsulfonil)nicotinoil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z 520,1	¹H RMN (DMSO- d₆) δ: 9,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,20 – 9,14 (m, 2H), 8,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 9,3, 6,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 9,7, 6,2 Hz, 1H), 6,31 (td, J = 54,9, 3,6 Hz,	AB

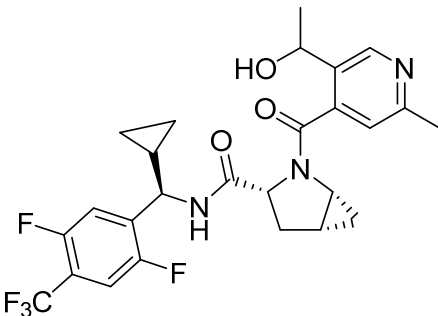
			1H), 5,63 – 5,41 (m, 1H), 5,04 (dd, J = 11,4, 3,6 Hz, 1H), 3,41 (s, 4H), 2,72 – 2,58 (m, 1H), 1,84 – 1,69 (m, 2H), 1,11 (td, J = 5,2, 2,6 Hz, 1H), 0,80 (ddd, J = 11,4, 7,8, 4,7 Hz, 1H)	
818	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z 499,2	¹H RMN (Metanol-<i>d</i>₄) δ: 7,44 (dd, J = 9,6, 5,7 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 10,6, 5,5 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,59 – 5,44 (m, 1H), 4,87 (dd, J = 11,5, 3,6 Hz, 1H), 4,74 – 4,71 (m, 1H), 4,57 (t, J =	AA

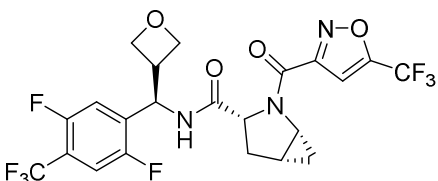
			7,8, 6,5 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,31 - 4,26 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,51 - 3,31 (m, 1H), 3,12 (td, J = 6,3, 2,6 Hz, 1H), 2,63 - 2,47 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (s, 1H), 1,80 (dd, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,67 - 1,54 (m, 1H), 1,14 - 1,04 (m, 1H), 0,74 - 0,62 (m, 1H)	
819	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(o	LCMS-ESI (POS.) m/z 539,2	¹H RMN (Metanol-<i>d</i>₄) δ: 7,94 (s, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 9,6, 5,7 Hz,	AC

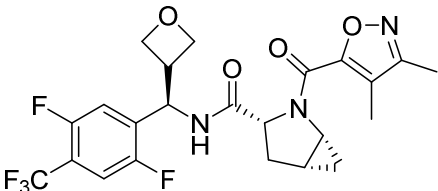
	xetan-3-il)metil)-2-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)benzoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida		1H), 7,45 (t, J = 7,8, 0,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 10,5, 5,5 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,99 (dd, J = 11,4, 4,2 Hz, 1H), 4,85 (t, J = 7,7, 6,6 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 7,8, 6,5 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 1H), 3,62 – 3,44 (m, 1H), 2,71 – 2,58 (m, 1H), 1,92 (dd, J = 13,5, 4,1 Hz, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 1H), 1,58 (d, J = 2,0 Hz, 7H), 1,28 – 1,16	

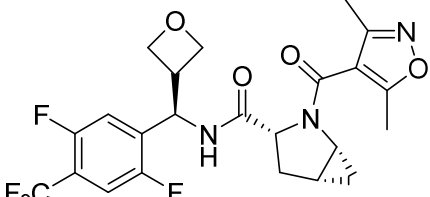
			(m, 1H), 0,93 – 0,80 (m, 1H)	
820	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(5-metil-1H-indazol-7-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z 535,2 (M+H)+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,92 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,75 – 7,50 (m, 3H), 5,49 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,44 (s, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,37 (s, 1H),	AA

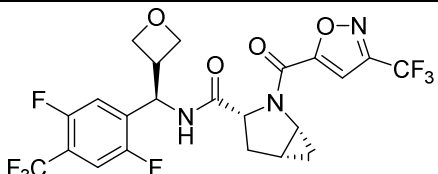
			1,88 - 1,61 (m, 2H), 1,13 (s, 1H), 0,78 (s, 1H).	
821	 (1R,3R,5R)-2-(5-cloro-1H-indazol-7-carbonil)-N-((R)-ciclopropil(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)metil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z 539,2 (M+H) ⁺	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,31 (s, 1H), 8,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,26 - 7,97 (m, 2H), 7,86 - 7,57 (m, 3H), 5,04 (dd, J = 3,5, 11,4 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 2,77 - 2,56 (m, 1H), 1,74 (ddd, J = 4,6, 11,1, 31,9 Hz, 2H), 1,33 - 1,12 (m, 1H), 1,07 (dt, J = 3,4, 7,2 Hz, 1H),	AA

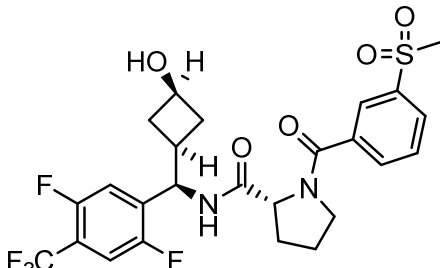
			1,00 - 0,68 (m, 2H), 0,67 - 0,55 (m, 1H), 0,47 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 0,38 (d, J = 4,0 Hz, 2H).	
822	 (1R,3R,5R)-N-((R)- ciclopropil(2,5- difluoro-4- (trifluorometil)fenil)me til)-2-(5-(1- hidroxietil)-2- metilisonicotinoil)-2- azabicciclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z 524,2	¹ H RMN (Metanol- <i>d</i> ₄) δ: 8,61 (s, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 5,24 - 5,12 (m, 1H), 4,94 (ddd, J = 11,3, 3,2, 1,5 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,09 (td, J = 6,3, 2,7 Hz, 1H), 2,72 - 2,61 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,01 (dd, J = 13,5, 3,4 Hz, 1H), 1,76 -	AD

			1,64 (m, 1H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,26 (tdd, J = 9,5, 6,4, 4,0 Hz, 1H), 1,03 (td, J = 5,4, 2,5 Hz, 1H), 0,75 - 0,63 (m, 2H), 0,63 - 0,54 (m, 1H), 0,54 - 0,41 (m, 2H)	
823	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z 540,2 [M+H]	1H RMN (Metanol-d4) δ: 7,61 - 7,50 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,26 (m, 1H), 5,61 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,49 (d, 1H), 5,02 - 4,92 (m, 1H), 4,73 - 4,55 (m, 2H), 4,41 (t, J = 6,2	AA

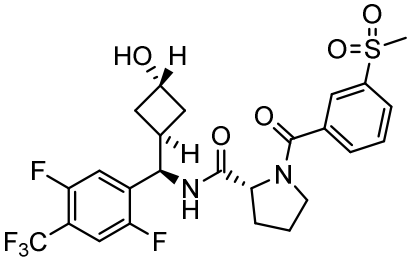
			Hz, 1H), 4,10 (td, J = 6,3, 2,6 Hz, 1H), 3,61 – 3,42 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,75 – 2,60 (m, 1H), 1,96 – 1,75 (m, 1H), 1,17 (td, J = 5,5, 2,6 Hz, 1H), 0,96 – 0,79 (m, 1H)	
824	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5- difluoro-4- (trifluorometil)fenil)(o xetan-3-il)metil)-2- (3,4-dimetilisoxazol-5- carbonil)-2- azabicciclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z 500,20 [M+H]	1H RMN (DMSO- d6) δ: 8,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 5,47 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,89 (dd, J = 11,5, 3,3 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 7,7, 6,3 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 7,8,	AA

			6,3 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,32 – 3,26 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,73 (dd, J = 13,5, 3,4 Hz, 1H), 1,66 – 1,54 (m, 1H), 1,06 – 0,94 (m, 2H), 0,84 – 0,68 (m, 2H)	
825	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z 500,2 [M+H]	1H RMN (DMSO-d6) δ : 8,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 5,50 – 5,43 (m, 1H), 4,89 (dd, J = 11,5, 3,3 Hz,	AA

			1H), 4,64 (t, J = 7,7, 6,4 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 7,8, 6,3 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,30 – 3,26 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,73 (dd, J = 13,6, 3,4 Hz, 1H), 1,67 – 1,52 (m, 2H), 1,04 – 0,96 (m, 1H), 0,85 – 0,71 (m, 2H)	
826	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(oxetan-3-il)metil)-2-(3-(trifluorometil)isoxazol	LCMS-ESI (POS.) m/z 540,10 [M+H]	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8,77 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 – 7,72 (m, 2H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 5,45 (t, 1H),	AA

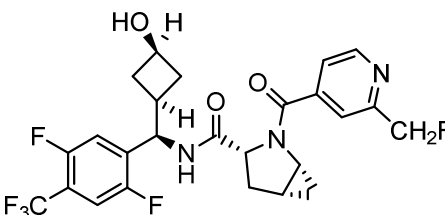
	-5-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida		4,88 (dd, J = 11,4, 3,8 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 7,7, 6,3 Hz, 1H), 4,61 – 4,52 (m, 1H), 4,39 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,91 – 3,82 (m, 1H), 3,51 – 3,36 (m, 2H), 1,82 – 1,69 (m, 2H), 1,14 – 1,05 (m, 1H), 0,99 – 0,90 (m, 1H)	
827	 (R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)((1s,3S)-3-hidroxiciclobutil)metil)	LCMS-ESI (POS.) m/z 561,2 (M+H)+	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,93 – 7,88 (m, 1H), 7,81 – 7,68 (m, 2H), 7,64 (d, J =	AE

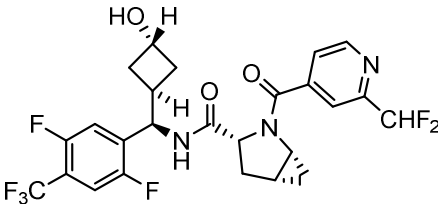
	-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida		2,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 11,1, 5,4 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,49 (dd, J = 8,3, 5,2 Hz, 1H), 3,87 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,61 – 3,52 (m, 1H), 3,49 – 3,44 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,35 (dt, J = 12,1, 6,2 Hz, 1H), 2,23 (ddd, J = 14,5, 7,4, 4,2 Hz, 1H), 2,11 – 2,04 (m, 1H), 1,84 (dq, J = 20,4, 8,0, 6,8 Hz, 3H), 1,72 (ddt, J = 11,9, 8,4, 4,2 Hz, 2H),	

			1,65 – 1,56 (m, 1H)	
828	 (R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)((1r,3R)-3-hidroxiciclobutil)metil)-1-(3-(metilsulfonil)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z 561,2 (M+H)+	¹H RMN (Metanol-d₄) δ: 8,22 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,96 (dt, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 9,5, 5,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 10,7, 5,4 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,67 – 4,54 (m, 1H), 4,44 (dd, J = 9,0, 4,5 Hz,	AE

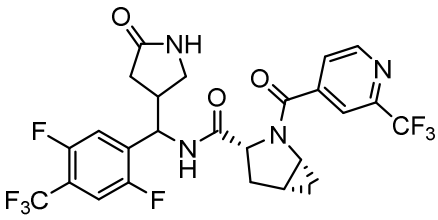
			1H), 3,64 (dt, J = 10,0, 6,8 Hz, 1H), 3,54 (ddd, J = 10,4, 6,8, 5,1 Hz, 1H), 2,72 (ddq, J = 13,8, 9,1, 4,2 Hz, 1H), 2,44 (ddt, J = 11,4, 7,6, 4,1 Hz, 1H), 2,32 (ddd, J = 11,8, 8,2, 5,9 Hz, 1H), 2,18 (ddd, J = 12,4, 8,3, 6,1 Hz, 1H), 2,06 (ddd, J = 11,8, 7,8, 4,0 Hz, 1H), 2,02 – 1,94 (m, 2H), 1,90 – 1,82 (m, 2H)	

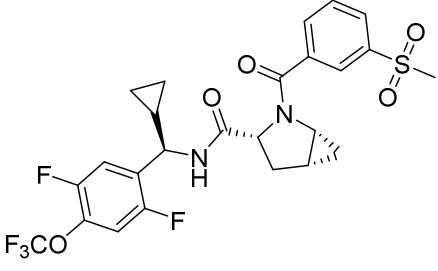
829	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluoromethyl)fenil)(3-hidróxi-3-metilciclobutil)metil)-2-(3-(metilsulfonil)benzoil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;	LCMS-ESI (POS.) m/z 587,2	¹ H RMN (Metanol- <i>d</i> ₄) δ: 8,39 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,12 (ddd, J = 8,0, 3,1, 1,3 Hz, 2H), 7,78 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 9,5, 5,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 10,7, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 11,3, 4,0 Hz, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,69 (ddd, J = 13,7, 11,5, 6,4 Hz, 1H), 2,29 (dq, J = 10,0, 4,3, 3,8 Hz, 2H), 2,03 (dd, J = 14,2, 2,2 Hz, 1H), 1,99 -	AF

			1,86 (m, 3H), 1,81 (dq, J = 9,0, 6,1 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,23 (td, J = 5,4, 2,6 Hz, 1H), 0,90 (dt, J = 8,8, 5,7 Hz, 1H)	
830	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)((1s,3S)-3-hidroxiciclobutil)metil)-2-(2-(difluorometil)isonicoti noil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS- ESI (POS.) m/z 546,2 (M+H)+	1H RMN (DMSO-d6) δ : 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 11,0, 5,4 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 5,05 - 4,94 (m, 2H), 3,85 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,25 (td, J =	AE

			6,1, 2,5 Hz, 1H), 2,58 (dt, J = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 2,38 - 2,25 (m, 1H), 2,03 (h, J = 7,5, 6,9 Hz, 2H), 1,71 (ddd, J = 15,7, 11,3, 4,7 Hz, 2H), 1,63 - 1,53 (m, 2H), 1,09 (td, J = 5,1, 2,6 Hz, 1H), 0,75 - 0,70 (m, 1H)	
831	 <chem>CC1(CCN1C(=O)N[C@@H](C2=CC=C(C(=C2)F)C(F)(F)F)[C@H](O)C3CC[C@H]3)C(=O)Nc4ccc(CF2)nn4</chem> (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)((1r,3R)-3-hidroxiciclobutil)metil)-2-(2-(difluorometil)isonicoti	LCMS- ESI (POS.) m/z 546,2 (M+H)+	1H RMN (DMSO-d6) δ : 7,95 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 9,4, 5,8 Hz, 1H), 6,49 (dd, J =	AE

	noil)-2- azabicyclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida		10,7, 5,5 Hz, 1H), 5,95 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 11,4, 4,0 Hz, 1H), 3,54 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 2,42 (td, J = 6,2, 2,6 Hz, 1H), 1,82 (ddd, J = 13,6, 11,2, 6,3 Hz, 2H), 1,51 (ddt, J = 11,4, 7,5, 3,9 Hz, 1H), 1,29 (ddd, J = 12,7, 8,8, 6,0 Hz, 1H), 1,24 - 1,07 (m, 2H), 1,07 - 0,99 (m, 1H), 0,93 (ddd, J = 12,0, 7,4, 4,5 Hz, 1H),	

			0,36 (td, J = 5,4, 2,7 Hz, 1H), -0,01 (dt, J = 9,0, 5,7 Hz, 1H)	
832	 (1R,3R,5R)-N-((S)-(2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)(5-oxopirrolidin-3-il)metil)-2-(2-(trifluorometil)isonicotinoil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	LCMS-ESI (POS.) m/z 546,2 (M+H)+	1H RMN (DMSO-d6) δ: 8,95 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 5,0, 1,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 9,3, 5,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 10,9, 5,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,11 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,90 (dd, J = 11,4, 3,6 Hz, 1H), 3,30 (dd, J = 6,3, 2,8 Hz, 1H),	AE

			3,18 - 3,04 (m, 1H), 2,97 - 2,80 (m, 2H), 2,57 (ddd, J = 13,1, 11,3, 6,2 Hz, 1H), 2,26 (dd, J = 16,8, 8,4 Hz, 1H), 2,15 (dd, J = 16,9, 7,7 Hz, 1H), 1,78 - 1,65 (m, 2H), 1,15 (td, J = 5,0, 2,5 Hz, 1H), 0,76 (dt, J = 8,7, 5,3 Hz, 1H)	
833	 (1R,3R,5R)-N-((R)- ciclopropil(2,5- difluoro-4- (trifluorometóxi)fenil)m etil)-2-(3-	LCMS- ESI (POS.) m/z 577,2 (M+H)+	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,33 - 8,66 (m, 1 H), 7,42 - 8,22 (m, 6 H), 4,09 - 4,98 (m, 2 H), 3,18 - 3,79 (m, 4	C

	(metilsulfonil)benzoil)- 2- azabicyclo[3.1.0]hexano- 3-carboxamida		H), 2,52 - 2,76 (m, 1 H), 1,51 - 1,90 (m, 2 H), 0,81 - 1,27 (m, 2 H), -0,22 - 0,80 (m, 5 H).	

[00512] **Formulações:** Um composto como divulgado aqui e água foram misturados por adição em conjunto. 30% p/vol ou 40% p/vol de beta-ciclodextrina de hidroxipropila (HPBCD) foi adicionado e a mistura agitada até à dissolução.

[00513] **Modelo *in vitro* de Modulação de ATPase de Miofibrilas Dependente da Dose:** As respostas à dose foram medidas usando um ensaio de ATPase tamponado com cálcio, acoplado à piruvato cinase e lactato desidrogenase contendo os seguintes reagentes (as concentrações expressas são as concentrações finais do ensaio): PIPES de potássio (12 mM), $MgCl_2$ (2 mM), ATP (1 mM), DTT (1 mM), BSA (0,1 mg/mL), NADH (0,5 mM), PEP (1,5 mM), piruvato cinase (4 U/mL), lactato desidrogenase (8 U/mL) e antiespumante (90 ppm). O pH foi ajustado até 6,80 a 22 °C. por adição de hidróxido de potássio. Os níveis de cálcio foram controlados por um sistema tamponante contendo EGTA a 0,6 mM e concentrações variáveis de cálcio, para se alcançar uma concentração de cálcio livre de 1×10^{-4} M a 1×10^{-8} M.

[00514] Miofibrilas cardíacas de bovino foram obtidas por homogeneização do tecido apropriado na presença de detergente. Tal tratamento remove as membranas e a maioria das proteínas citoplasmáticas solúveis mas deixa intacto o dispositivo de acto-miosina sarcomérica cardíaca. As concentrações de miofibrilas foram ajustadas para se alcançar a taxa necessária de hidrólise de ATP (tipicamente 0,25-1,0 mg/mL).

[00515] As respostas às doses da entidade química foram medidas à concentração de cálcio correspondendo a 25% da atividade máxima de ATPase (pCa_{25}), logo foi realizada uma experiência preliminar para se testar a resposta da atividade de ATPase às concentrações de cálcio livre na gama de 1×10^{-4} M a 1×10^{-8} M. Subsequentemente, a mistura de ensaio foi ajustada até à pCa_{25} . Foram realizados ensaios por preparação em primeiro lugar de uma série de diluição de entidade química de teste, cada um com uma mistura de ensaio contendo Pipes de potássio, $MgCl_2$, BSA, DTT, piruvato cinase, lactato desidrogenase, miofibrilas, antiespumante, EGTA, $CaCl_2$ e água. O ensaio foi iniciado por adição de um volume igual de solução contendo Pipes de potássio, $MgCl_2$, BSA, DTT, ATP, NADH, PEP, antiespumante e água. A hidrólise de ATP foi monitorizada por absorvância a 340 nm. A curva de resposta à dose resultante foi ajustada pela equação de 4 parâmetros $y = \text{Fundo} + ((\text{Topo} - \text{Fundo}) / (1 + ((EC50/X)^{Declive})))$. A $AC1.4$ é definida como a concentração à qual a atividade de ATPase foi 1,4 vezes mais elevada do que o fundo da curva de dose. Os valores de $AC1.4$ relatados na tabela em baixo são valores médios baseados em um mínimo de dois testes independentes.

Para compostos para os quais foram realizados dois testes independentes, os valores individuais estavam dentro de duas vezes um do outro. Para compostos para os quais foram realizados mais do que dois testes independentes, o erro típico é média +/- 20-30%.

EX. #	AC_{1,4} (µM)	EX. #	AC_{1,4} (µM)	EX. #	AC_{1,4} (µM)	EX. #	AC_{1,4} (µM)
1	0,01405	204	0,4305	407	1,427	610	3,7735
2	0,01475	205	0,4322	408	1,479	611	3,788
3	0,01635	206	0,43375	409	1,484	612	3,527
4	0,01635	207	0,4436	410	1,4853	613	3,8643
5	0,01655	208	0,4457	411	1,493	614	3,8655
6	0,0171	209	0,4473	412	1,495	615	3,8905
7	0,01905	210	0,4487	413	1,511	616	3,5615
8	0,0198	211	0,4488	414	1,515	617	3,626
9	0,01995	212	0,4557	415	1,522	618	3,9205
10	0,02115	213	0,46035	416	1,528	619	3,929
11	0,0215	214	0,46651	417	1,53	620	3,94
12	0,0216	215	0,46655	418	1,5305	621	3,9478
13	0,0219	216	0,47455	419	1,542	622	3,9515
14	0,0227	217	0,4751	420	1,5455	623	3,975
15	0,02315	218	0,47985	421	1,4335	624	3,658
16	0,0238	219	0,48085	422	1,5655	625	4,01
17	0,02445	220	0,48095	423	1,5735	626	4,031

EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)
18	0,02455	221	0,4821	424	1,5805	627	4,037
19	0,02495	222	0,4825	425	1,5805	628	3,83
20	0,02545	223	0,48415	426	1,4595	629	4,051
21	0,0266	224	0,485	427	1,5865	630	3,9185
22	0,02715	225	0,4889	428	1,606	631	4,082
23	0,0287	226	0,49143	429	1,6075	632	4,0915
24	0,02875	227	0,4927	430	1,474	633	4,0935
25	0,0289	228	0,4974	431	1,6305	634	4,1045
26	0,0296	229	0,5053	432	1,6518	635	4,1355
27	0,031067	230	0,5074	433	1,656	636	3,919
28	0,03125	231	0,51875	434	1,66	637	3,9795
29	0,03155	232	0,5201	435	1,681	638	4,1835
30	0,0318	233	0,5241	436	1,7	639	4,1855
31	0,03275	234	0,5321	437	1,7085	640	4,2315
32	0,0335	235	0,5332	438	1,712	641	4,262
33	0,03455	236	0,5579	439	1,7125	642	4,2755
34	0,0361	237	0,55925	440	1,7235	643	4,3125
35	0,0372	238	0,56065	441	1,7265	644	4,3367
36	0,03765	239	0,5676	442	1,7305	645	4,351
37	0,0383	240	0,56845	443	1,7885	646	4,377
38	0,0394	241	0,5692	444	1,547	647	4,4125

EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)
39	0,0394	242	0,573	445	1,823	648	4,421
40	0,0398	243	0,5746	446	1,826	649	4,4365
41	0,04135	244	0,57925	447	1,831	650	4,0425
42	0,042933	245	0,582	448	1,844	651	4,4705
43	0,043375	246	0,582	449	1,845	652	4,5245
44	0,0434	247	0,5868	450	1,8545	653	4,5245
45	0,0435	248	0,59145	451	1,8635	654	4,538
46	0,0456	249	0,5932	452	1,8655	655	4,5443
47	0,0527	250	0,5978	453	1,5515	656	4,071
48	0,0531	251	0,60545	454	1,8665	657	4,572
49	0,05315	252	0,6066	455	1,877	658	4,159
50	0,0546	253	0,6092	456	1,882	659	4,605
51	0,0553	254	0,6139	457	1,8865	660	4,606
52	0,05535	255	0,6167	458	1,5845	661	4,1595
53	0,0574	256	0,632	459	1,8995	662	4,4365
54	0,0583	257	0,63215	460	1,915	663	4,6285
55	0,0606	258	0,6326	461	1,9174	664	4,669
56	0,06215	259	0,63725	462	1,9235	665	4,554
57	0,06485	260	0,63895	463	1,9305	666	4,7065
58	0,06485	261	0,64605	464	1,612	667	4,708
59	0,06495	262	0,64675	465	1,9455	668	4,71

EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)
60	0,0657	263	0,6526	466	1,961	669	4,727
61	0,0687	264	0,6615	467	1,9675	670	4,735
62	0,07198	265	0,6631	468	1,9855	671	4,776
63	0,07385	266	0,66745	469	1,9915	672	4,8355
64	0,0744	267	0,6696	470	1,9915	673	4,897
65	0,0748	268	0,6764	471	1,996	674	4,9025
66	0,0766	269	0,6767	472	1,807	675	4,9395
67	0,077863	270	0,668	473	2,035	676	4,59
68	0,0784	271	0,68735	474	2,036	677	4,987
69	0,08835	272	0,6904	475	1,866	678	4,993
70	0,08855	273	0,6841	476	2,071	679	5,023
71	0,08898	274	0,6977	477	2,0765	680	5,0333
72	0,09025	275	0,69215	478	2,082	681	5,0425
73	0,09745	276	0,7014	479	1,887	682	4,606
74	0,09935	277	0,7027	480	2,1525	683	5,096
75	0,10055	278	0,7012	481	2,157	684	5,1985
76	0,1008	279	0,70924	482	1,945	685	5,246
77	0,1016	280	0,713	483	2,168	686	5,284
78	0,10235	281	0,7104	484	2,014	687	5,299
79	0,10395	282	0,7195	485	2,0445	688	5,317
80	0,10455	283	0,72885	486	2,202	689	5,334

EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)
81	0,1048	284	0,73315	487	2,218	690	5,354
82	0,10845	285	0,73515	488	2,1245	691	5,3575
83	0,1146	286	0,74365	489	2,2325	692	5,379
84	0,1147	287	0,7212	490	2,1625	693	5,425
85	0,1157	288	0,7452	491	2,181	694	5,48
86	0,1312	289	0,7506	492	2,256	695	5,5132
87	0,13185	290	0,7542	493	2,271	696	5,525
88	0,13445	291	0,75595	494	2,274	697	5,5445
89	0,1357	292	0,7577	495	2,278	698	5,5675
90	0,13635	293	0,76035	496	2,291	699	5,5865
91	0,1384	294	0,7619	497	2,3075	700	5,588
92	0,13875	295	0,7671	498	2,335	701	5,643
93	0,1413	296	0,76785	499	2,344	702	5,6535
94	0,1425	297	0,76855	500	2,346	703	5,723
95	0,14463	298	0,7905	501	2,3495	704	5,725
96	0,1452	299	0,79235	502	2,3515	705	5,7373
97	0,1466	300	0,7928	503	2,3565	706	5,7465
98	0,14745	301	0,79429	504	2,3635	707	5,821
99	0,14845	302	0,79435	505	2,1945	708	5,8345
100	0,15015	303	0,79565	506	2,23	709	5,865
101	0,1559	304	0,74385	507	2,38	710	5,887

EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)
102	0,1574	305	0,8013	508	2,3805	711	5,9075
103	0,15845	306	0,8057	509	2,3995	712	5,9215
104	0,1611	307	0,8008	510	2,2505	713	6,039
105	0,16385	308	0,8085	511	2,4195	714	6,0545
106	0,164	309	0,822	512	2,252	715	6,057
107	0,1642	310	0,8061	513	2,3655	716	6,168
108	0,16885	311	0,8393	514	2,433	717	6,259
109	0,1712	312	0,841	515	2,441	718	6,2625
110	0,1732	313	0,8424	516	2,446	719	6,2628
111	0,1746	314	0,84602	517	2,4485	720	6,27
112	0,1762	315	0,8574	518	2,457	721	6,2885
113	0,17633	316	0,8325	519	2,367	722	6,3585
114	0,17705	317	0,86185	520	2,5075	723	6,4425
115	0,17745	318	0,86525	521	2,551	724	6,475
116	0,17905	319	0,8692	522	2,4145	725	6,507
117	0,17905	320	0,8613	523	2,582	726	6,547
118	0,1795	321	0,8725	524	2,583	727	6,61
119	0,1819	322	0,87315	525	2,4285	728	6,701
120	0,1826	323	0,87065	526	2,5923	729	6,7185
121	0,1828	324	0,8782	527	2,5985	730	6,7333
122	0,18585	325	0,88831	528	2,4294	731	6,763

EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)
123	0,189	326	0,88855	529	2,4895	732	6,7885
124	0,19985	327	0,8893	530	2,614	733	6,8025
125	0,20265	328	0,8776	531	2,553	734	6,866
126	0,2062	329	0,89215	532	2,6285	735	7,0265
127	0,2088	330	0,89718	533	2,5883	736	7,041
128	0,2103	331	0,8976	534	2,611	737	7,053
129	0,21185	332	0,9097	535	2,69	738	7,0545
130	0,21395	333	0,92095	536	2,696	739	7,1325
131	0,21584	334	0,92945	537	2,7025	740	7,156
132	0,2176	335	0,93615	538	2,6115	741	7,1615
133	0,2186	336	0,9372	539	2,753	742	7,2
134	0,21985	337	0,94775	540	2,7885	743	7,2015
135	0,22148	338	0,94805	541	2,789	744	7,232
136	0,2235	339	0,9511	542	2,806	745	7,244
137	0,2267	340	0,88975	543	2,813	746	7,268
138	0,2306	341	0,9606	544	2,8175	747	7,287
139	0,232	342	0,9661	545	2,818	748	7,314
140	0,2351	343	0,9742	546	2,6257	749	7,3175
141	0,23655	344	0,95545	547	2,836	750	7,331
142	0,2421	345	0,9744	548	2,66	751	7,3925
143	0,244	346	1,0139	549	2,8405	752	7,417

EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)
144	0,2462	347	1,0255	550	2,8425	753	7,42
145	0,24655	348	1,0273	551	2,8435	754	7,453
146	0,2474	349	1,0296	552	2,854	755	7,5435
147	0,248	350	1,0349	553	2,873	756	7,5875
148	0,25685	351	1,0354	554	2,688	757	7,6005
149	0,25885	352	0,97585	555	2,893	758	7,61
150	0,25885	353	1,0398	556	2,9075	759	7,6347
151	0,2616	354	1,0425	557	2,9265	760	7,661
152	0,26235	355	1,0472	558	2,928	761	7,696
153	0,26965	356	1,0535	559	2,7115	762	7,747
154	0,2715	357	1,0695	560	2,9638	763	7,879
155	0,27195	358	1,0947	561	2,9935	764	7,912
156	0,27265	359	1,1055	562	3,025	765	7,9325
157	0,2727	360	1,11	563	2,8195	766	7,933
158	0,27295	361	1,1125	564	3,077	767	8,015
159	0,2735	362	1,0375	565	3,077	768	8,033
160	0,274	363	1,143	566	3,0845	769	8,078
161	0,2746	364	1,04	567	3,1075	770	8,1255
162	0,27675	365	1,139	568	3,114	771	8,1415
163	0,2773	366	1,1445	569	3,182	772	8,175
164	0,27853	367	1,1962	570	3,1825	773	8,21

EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)
165	0,2792	368	1,2	571	3,1845	774	8,3045
166	0,28075	369	1,1795	572	3,205	775	8,31
167	0,2813	370	1,1806	573	3,224	776	8,3695
168	0,28755	371	1,216	574	3,2325	777	8,3805
169	0,28915	372	1,2085	575	3,245	778	8,418
170	0,29275	373	1,2258	576	2,838	779	8,423
171	0,29345	374	1,2265	577	3,2945	780	8,4235
172	0,29595	375	1,2153	578	3,3475	781	8,59
173	0,3001	376	1,2296	579	3,354	782	8,6395
174	0,3052	377	1,216	580	3,3545	783	8,7825
175	0,3064	378	1,227	581	3,364	784	8,852
176	0,3085	379	1,237	582	3,371	785	8,8883
177	0,3113	380	1,257	583	3,3715	786	8,9175
178	0,31405	381	1,268	584	3,397	787	8,931
179	0,3231	382	1,232	585	3,413	788	8,9395
180	0,3256	383	1,2725	586	3,4335	789	8,9635
181	0,32785	384	1,295	587	3,4385	790	8,9725
182	0,33249	385	1,3155	588	3,447	791	9,007
183	0,3361	386	1,3335	589	2,881	792	9,071
184	0,33645	387	1,34	590	3,4675	793	9,129
185	0,3371	388	1,3405	591	3,476	794	9,2425

EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)	EX. #	AC _{1,4} (μM)
186	0,33723	389	1,2325	592	3,477	795	9,3255
187	0,34095	390	1,3495	593	3,49	796	9,426
188	0,3496	391	1,3505	594	3,505	797	9,447
189	0,35245	392	1,268	595	3,5165	798	9,448
190	0,35695	393	1,3425	596	2,9335	799	9,4535
191	0,35925	394	1,3725	597	3,5295	800	9,537
192	0,3628	395	1,361	598	3,0525	801	9,578
193	0,3676	396	1,3975	599	3,5615	802	9,6005
194	0,38495	397	1,361	600	3,6113	803	9,622
195	0,3859	398	1,4045	601	3,276	804	9,7525
196	0,39065	399	1,4045	602	3,4595	805	9,817
197	0,39635	400	1,4048	603	3,6775	806	10
198	0,4034	401	1,378	604	3,679	807	4,609
199	0,40785	402	1,381	605	3,685	808	4,6765
200	0,40827	403	1,4025	606	3,696	809	4,951
201	0,411	404	1,4525	607	3,714	810	5,084
202	0,4116	405	1,4065	608	3,7405	811	8,7795
203	0,4299	406	1,4675	609	3,7443	812	1,5766
813	0,7101	814	0,4802	815	2,39995	816	2,77505
817	9,11455	818	4,15535	819	1,3468	820	0,9916
821	1,2142	822	5,894	823	2,76845	824	8,87405

EX. #	AC _{1,4} (μ M)	EX. #	AC _{1,4} (μ M)	EX. #	AC _{1,4} (μ M)	EX. #	AC _{1,4} (μ M)
825	9,3793	826	2,62795	827	0,15	828	0,1639
829	1,702	830	0,6694	831	0,6115	832	0,657
833	0,7424						

[00516] **Protocolo de ecocardiografia/ultrassom:** A ecocardiografia em série foi conduzida com o auxílio de um sistema de imagiologia adequado para ultrassom cardíaca de roedores. Ratos CD machos (6-10 semanas de idade; 6-12 animais por grupo) foram canulados com um cateter da veia jugular para permitir administração do artigo de teste por infusão intravenosa. Os ratos foram anestesiados com isoflurano inalado (<1,75%) administrado em oxigênio (0,8 L/hr) e posicionados na plataforma de imagiologia, com os membros apropriadamente alinhados para permitir a aquisição do eletrocardiograma para permitir a determinação da frequência cardíaca. A temperatura corporal foi mantida entre 36 - 37,5 graus Celsius e as frequências cardíacas da linha de base foram mantidas minimamente a 350 batimentos por minuto. Uma sonda de imagiologia foi fixada em posição para se obterem imagens em modo de eixo curto (SAX), movimento (M) do ventrículo cardíaco esquerdo ao nível dos músculos papilares. Os dados da linha de base foram adquiridos antes do início da administração do artigo de teste. O artigo de teste (composto como divulgado aqui em uma formulação em HPBCD), ou controle de veículo, foi administrado com o auxílio de uma bomba de infusão conectada

ao cateter da veia jugular. A taxa de infusão do artigo de teste foi aumentada a intervalos de 15 min, até um máximo de 5 mL/kg/hr. As imagens de ultrassom foram adquiridas a intervalos de 5 min. Adicionalmente, o sangue inteiro (não excedendo 10 uL) foi coletado através de um corte na cauda aos mesmos intervalos de 5 min para determinação subsequente da exposição.

[00517] As amostras de sangue inteiro foram analisadas por precipitação de proteínas e espectrometria de massa em tandem com cromatografia líquida (LC-MS/MS) usando monitorização de reação múltipla (MRM) em modo de ionização positiva. O limite inferior de quantificação (LLOQ) no ensaio foi 1 ng/mL e o limite superior de quantificação (ULOQ) foi 10.000 ng/mL. O Exemplo 163 foi usado como um padrão interno.

[00518] A análise de dados *offline* das imagens de ultrassom no modo SAX M foi conduzida para derivar medidas de diâmetro diastólico final ventricular esquerdo (LVEDD), diâmetro sistólico final ventricular esquerdo (LVESD) e cálculo subsequente do encurtamento fracionado (%FS) usando a seguinte fórmula: $\%FS = ((LVEDD - LVESD)/LVEDD) \times 100$. A exposição minimamente eficaz (MEE) foi definida como a exposição à qual foi observado um aumento de 10% na %FS a partir da linha de base. A MEE foi derivada por representação gráfica de exposições avaliadas contra a %FS e uso de ajuste de curva não linear (log(exposição) vs. %FS; declive variável, 4 parâmetros). A média da resposta ao veículo em cada ponto temporal foi calculada e todas as respostas dos artigos de teste foram normalizadas para a linha de base e

subtraídas a partir das respostas do veículo com correspondência no tempo (média).

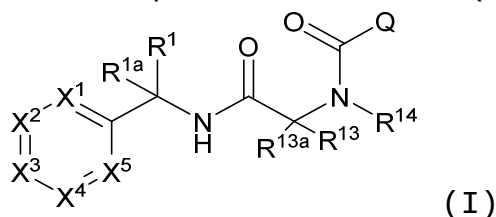
[00519] **Protocolo de curva pressão-volume (Curva PV) (hemodinâmica invasiva):** O cateterismo ventricular esquerdo com um cateter transdutor de pressão-volume foi aplicado como um método alternativo para derivar parâmetros farmacodinâmicos. Um cateter de condutância de pressão volume foi inserido através da artéria carótida esquerda e avançado no ventrículo esquerdo. O sinal elétrico emitido a partir do cateter de volume foi usado para derivar medidas de volume relativo a intervalos de 5 min. A partir destas medidas foram derivados o volume diastólico final ventricular esquerdo (LVEDV) e o volume sistólico final ventricular esquerdo (LVESV). A fração de ejeção foi depois derivada usando a seguinte fórmula: $\%EF = ((LVEDV - LVESV)/LVEDV) \times 100$. A exposição minimamente eficaz (MEE) foi definida como a exposição à qual foi observado um aumento de 10% na %EF a partir da linha de base. A MEE foi derivada por representação gráfica de exposições avaliadas contra a %EF e uso de ajuste de curva não linear (log(exposição) vs. %EF; declive variável, 4 parâmetros). A média da resposta ao veículo em cada ponto temporal foi calculada e todas as respostas dos artigos de teste foram normalizadas para a linha de base e subtraídas a partir das respostas do veículo com correspondência no tempo (média). A preparação dos animais, administração de veículo/artigos de teste e amostragem de sangue para determinação da exposição foram como descrito no protocolo de Ecocardiografia/ultrassom.

Exemplo	MEE* (não ligada)	Formulação	Protocolo
67	1,05	40% de HPbCD pH 4 NaOH	Curva PV
91	0,04	40% de HPbCD	Curva PV
113	0,04	40% de HPbCD	Curva PV
135	0,05	40% de HPbCD	Curva PV
200	1,02	40% de HPbCD	Curva PV
214	0,12	40% de HPbCD	Ecocardiografia
218	0,06	40% de HPbCD	Ecocardiografia
261	0,16	40% de HPbCD	Curva PV
270	0,13	40% de HPbCD	Curva PV
279	0,68	40% de HPbCD	Ecocardiografia
287	0,47	40% de HPbCD	Curva PV
301	0,19	40% de HPbCD	Curva PV
314	0,16	40% de HPbCD	Ecocardiografia
325	0,41	40% de HPbCD	Curva PV
364	0,27	40% de HPbCD	Ecocardiografia e Curva PV
402	0,18	40% de HPbCD	Curva PV

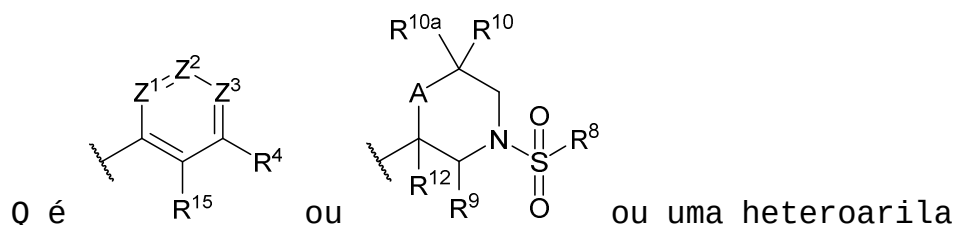
*MEE significa exposição minimamente eficaz. O valor de MEE foi corrigido quanto à ligação de proteína plasmática de rato.

Reivindicações

1. Composto ou seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que é da Fórmula (I):



em que



com 5 membros tendo 1 ou 2 heteroátomos anelares independentemente selecionados de n, o e s, que está opcionalmente substituída por 1 ou 2 grupos selecionados de alquila C_1-C_6 e haloalquila C_1-C_6 ;

A está ausente, oxigênio, N(H), N(alquila C_1-C_6) ou $CR^{11}R^{11a}$;

X^1 é N ou CR^2 ;

X^2 , X^3 , X^4 e X^5 são cada um independentemente selecionados de N e CR^3 contanto que 0, 1 ou 2 de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 e X^5 sejam N e o resto seja CR^2 ou CR^3 ;

R^{1a} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C_1-C_6 e halogênio;

R^1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , hidroxialquila C_1-C_6 , alquenila C_2-C_6 , alquinila C_2-C_6 , cicloalquila C_3-C_7 opcionalmente substituída por 1 ou 2 grupos selecionados de hidróxi, halogênio e alquila C_1-C_4 , hidroxicicloalquila C_3-

C₇, cicloalquila C₃-C₇alquila C₁-C₄, hidroxicicloalquila C₃-C₇alquila C₁-C₄ e heterocicloalquila com 4 a 7 membros tendo 1 ou 2 heteroátomos anelares independentemente selecionados de N, O e S, heterocicloalquila essa que está opcionalmente substituída por 1 ou 2 grupos selecionados de oxo, hidróxi, halogênio e alquila C₁-C₄;

R² é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, alquenila C₂-C₆, alquinila C₂-C₆, cicloalquila C₃-C₇, cicloalquila C₃-C₇alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₆, haloalcóxi C₁-C₆ e SF₅;

ou

R¹ e R², tomados em combinação, formam um grupo divalente selecionado de -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -OCH₂-, -CH₂OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -CH₂N(H)CH₂- e -CH₂N(alquila C₁-C₄)CH₂-, cada um dos quais está opcionalmente substituído por alquila C₁-C₄ ou hidroxialquila C₁-C₄ e em que o oxigênio de -OCH₂CH₂- ou -OCH₂- está anexado ao carbono de CR²;

R³ é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, alquenila C₂-C₆, alquinila C₂-C₆, cicloalquila C₃-C₇, cicloalquila C₃-C₇alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₆, haloalcóxi C₁-C₆ e SF₅;

Z¹ é N ou CR⁵;

Z² é N ou CR⁶;

Z³ é N ou CR⁷, em que 0, 1 ou 2 de Z¹, Z² e Z³ podem ser N;

R⁴ é hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₇, ciano, benzoíla,

SO₂-R⁸ ou heterocicloalquila com 4 a 7 membros tendo um heteroátomo anelar selecionado de N, O e S, heterocicloalquila essa que está substituída por 0, 1 ou 2 grupos independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, oxo, alquila C₁-C₆, C(O)alquila C₁-C₆ e SO₂R⁸, e em que, quando R⁴ é alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆ ou cicloalquila C₃-C₇, está opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados de hidróxi, ciano, CO₂H, CO₂alquila C₁-C₆ e C(O)NH₂;

R⁵ é hidrogênio, alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, amino, mono- ou di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilamino C₃-C₇ ou -N(H)C(O)alquila C₁-C₄, onde cada alquila ou cicloalquila está opcionalmente substituída por hidróxi;

R⁶ é hidrogênio, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆ ou halogênio; ou

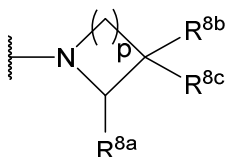
R⁵ e R⁶, tomados em combinação com os átomos interpostos, formam uma heteroarila com 5 ou 6 membros tendo 1 ou 2 heteroátomos anelares selecionados de N, O e S;

R⁷ e R⁸ tomados em combinação formam um grupo divalente selecionado de -CH₂CH₂- e -CH₂CH₂CH₂-; ou

R⁷ é hidrogênio, alquila C₁-C₆ ou SO₂alquila C₁-C₆;

R⁸ é alquila C₁-C₆, NR^{8d}R^{8e}, cicloalquila C₃-C₇, haloalquila C₁-C₆ ou benzila, em que cada alquila, cicloalquila ou haloalquila está opcionalmente substituída por hidróxi, CO₂H, CO₂alquila C₁-C₆ ou C(O)NH₂; ou

R⁸ é um grupo da fórmula:



em que

p é 1 ou 2;

R^{8a} é hidrogênio, alquila C₁-C₆, benzila ou fenila opcionalmente substituída por alquila C₁-C₆ ou halogênio;

R^{8b} é hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₆, alquenila C₂-C₆, alquinila C₂-C₆, haloalquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆alquila C₁-C₄, cicloalquila C₃-C₇, ciano, amino, N(H)C(O)alquila C₁-C₆, N(H)C(O)cicloalquila C₃-C₇, N(H)C(O)haloalquila C₁-C₆, CO₂H, C(O)NH₂, C(O)NH(alquila C₁-C₆), C(O)N(alquila C₁-C₆)₂, C(O)alquila C₁-C₆, C(O)haloalquila C₁-C₆, SO₂alquila C₁-C₆, fenila opcionalmente substituída por halogênio, alquila C₁-C₄ ou haloalquila C₁-C₄, benzila opcionalmente substituída por halogênio, fenóxi opcionalmente substituído por halogênio, heterocicloalquila com 4 a 7 membros tendo 1 ou 2 heteroátomos anelares selecionados de N, O e S ou heteroarila com 5 ou 6 membros tendo 1 heteroátomo anelar selecionado de N, O ou S e 0, 1 ou 2 átomos anelares de nitrogênio adicionais, heteroarila essa que está opcionalmente substituída por 1 ou 2 alquilas C₁-C₆, e em que o alcóxi está opcionalmente substituído por halogênio, fenila ou fenila substituída por halogênio;

R^{8c} é hidrogênio, halogênio, hidróxi ou alquila C₁-C₆; ou

CR^{8b}R^{8c}, tomados em combinação, formam um carboxiclo com 3 a 6 membros espirocíclico ou um heterociclo com 4 a 6 membros tendo um heteroátomo anelar selecionado de N, O e S, espirociclo esse que está opcionalmente substituído por hidróxi, alquila C₁-C₄, haloalquila C₁-C₄ ou alcóxi C₁-C₄;

R^{8d} é hidrogênio, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₇ ou heterocicloalquila com 4 a 7 membros tendo 1 heteroátomo anelar selecionado de N, O e S e 0 ou 1 átomos anelares de nitrogênio adicionais, heterocicloalquila essa que está opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de hidróxi, halogênio, oxo, alquila C₁-C₆ e alcóxi C₁-C₆;

R^{8e} é hidrogênio ou alquila C₁-C₆; ou

NR^{8d}R^{8e}, tomados em combinação, formam uma heterocicloalquila com 4 a 7 membros opcionalmente compreendendo um heteroátomo anelar adicional selecionado de N, O e S, heterocicloalquila essa que está opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de hidróxi, halogênio, oxo, alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆ e heteroarila, heteroarila essa que tem 5 ou 6 átomos anelares e tem um heteroátomo anelar selecionado de N, O e S e 0 ou 1 átomo anelar de nitrogênio adicional ou

NR^{8d}R^{8e}, tomados em combinação, formam uma heteroarila com 5 ou 6 membros opcionalmente compreendendo 1 heteroátomo anelar adicional selecionado de N, O e S;

R⁹ é hidrogênio ou alquila C₁-C₆;

R¹⁰ e R^{10a} são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio e alquila C₁-C₆; ou

R⁹ e R¹⁰ tomados em combinação formam uma ponte divalente selecionada de O, CH₂ e CH₂CH₂ e R^{10a} é hidrogênio;

R^{11a} é hidrogênio ou halogênio;

R¹² é hidrogênio ou halogênio;

R¹¹ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₆, N(H)alquila C₁-C₆ e N(H)cicloalquila C₃-C₇; ou

R¹¹ e R¹², tomados em combinação, formam uma ligação dupla;

R^{13a} é hidrogênio ou alquila C₁-C₆;

R¹³ é alquila C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₇ ou cicloalquila C₃-C₇alquila C₁-C₆;

R¹⁴ é alquila C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₇ ou cicloalquila C₃-C₇alquila C₁-C₆; ou

R¹³ e R¹⁴, tomados em combinação com os átomos de C e N interpostos, formam um heterociclo com 4 a 7 membros saturado ou parcialmente insaturado, heterociclo esse que compreende adicionalmente 0 ou 1 heteroátomo anelar adicional selecionado de N, O e S, heterociclo esse que está opcionalmente fundido a um anel de benzo ou a um carbociclo saturado tendo 3 a 7 átomos anelares ou heterociclo esse que é opcionalmente tomado em conjunto com um carbociclo saturado tendo 3 a 7 átomos anelares para formar um anel espirocíclico, e em que o heterociclo está opcionalmente substituído por 0, 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, oxo, alquila C₁-C₆, alquenila C₂-C₆, alquinila C₂-C₆, haloalquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₇, O-C(O)piridina substituída por alquila C₁-C₄ e haloalquila C₁-C₄; e

R¹⁵ é hidrogênio ou halogênio;

contanto que

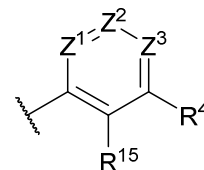
(1) quando R^4 é SO_2CH_3 , então pelo menos uma ocorrência de R^1 , R^2 ou R^3 não seja hidrogênio,

(2) quando R^4 é halogênio, trifluorometila ou ciano e R^6 é hidrogênio ou halogênio, então pelo menos uma ocorrência de R^1 ou R^2 não seja hidrogênio ou R^1 não seja metila,

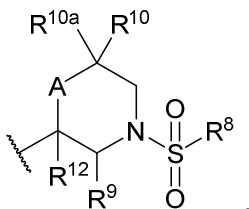
(3) quando R^5 é alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, então R^4 não seja hidrogênio ou halogênio e

(4) quando R^4 é alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, então R^2 não é hidrogênio.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1,



caracterizado pelo fato de que q é



3. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato de que

X^1 é CR^2 , X^2 é N ou CR^3 , X^3 é CR^{3a} , X^4 é N ou CR^3 e X^5 é CR^3 ;

R^2 é hidrogênio, halogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, ciclopropila, haloalquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ ou haloalcóxi $\text{C}_1\text{-C}_4$;

R^3 é independentemente selecionado em cada ocorrência do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, ciclopropila, haloalquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ e haloalcóxi $\text{C}_1\text{-C}_4$; e

R^{3a} é halogênio, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , alquênila C_2-C_6 , alquinila C_2-C_6 , cicloalquila C_3-C_7 , cicloalquila C_3-C_7 alquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_6 , haloalcóxi C_1-C_6 ou SF_5 .

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 e 3, caracterizado pelo fato de que

X^1 é CR^2 ;

R^2 é hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_4 ou alcóxi C_1-C_4 ;

X^2 é CH ou N;

X^3 é CR^{3a} ;

R^{3a} é halogênio, alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-C_4 , haloalcóxi C_1-C_6 ou SF_5 ;

X^4 é CR^3 ou N;

R^3 é hidrogênio ou halogênio; e

X^5 é CH.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3 e 4, caracterizado pelo fato de que

X^1 é CR^2 ;

R^2 é hidrogênio, halogênio, metila, etila, metóxi ou etóxi;

X^2 e X^5 são cada um CH;

X^3 é CR^{3a} ;

R^{3a} é halogênio, metila, etila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, trifluorometóxi ou SF_5 ;

X^4 é CR^3 ; e

R^3 é hidrogênio ou halogênio.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4 e 5, caracterizado pelo fato de

que R¹ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₇, cicloalquilmetila C₃-C₇ e heterocicloalquila com 4 a 6 membros tendo um heteroátomo anelar selecionado de N e O, heterocicloalquila essa que está opcionalmente substituída por 1 ou 2 grupos selecionados de oxo, halogênio e hidróxi, e em que a alquila ou cicloalquila está opcionalmente substituída por hidróxi.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5 e 6, caracterizado pelo fato de que R¹ é alquila C₁-C₄, trifluorometila, cicloalquila C₃-C₅, cicloalquilmetila C₃-C₅, oxetanila, tetra-hidrofurila ou azetidinila, em que cada alquila, cicloalquila, oxetanila ou azetidinila está opcionalmente substituída por hidróxi ou halogênio.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7, caracterizado pelo fato de que R¹ é metila, isopropila, ciclopropila, ciclopropilmetila, ciclobutila, oxetanila, difluorometila, 1-hidroxíciclopropila, 3-hidroxíciclobutila, 3-hidróxi-3-metilciclobutila, 3-fluoro-oxetanila ou oxopirrolidinila.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8, caracterizado pelo fato de que

R¹³ e R¹⁴ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em alquila C₁-C₄, cicloalquila C₃-C₅ e cicloalquilmetila C₃-C₅; e

R^{13a} é hidrogênio.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9, caracterizado pelo fato de que R^{13} e R^{14} são cada um metila e R^{13a} é hidrogênio.

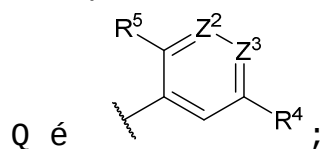
11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8, caracterizado pelo fato de que R^{13a} é hidrogênio; e R^{13} e R^{14} , tomados em combinação com os átomos de C e N interpostos, formam um heterociclo com 4 a 6 membros saturado ou parcialmente insaturado, heterociclo esse que compreende adicionalmente 0 ou 1 heteroátomo anelar adicional selecionado de N, O e S, em que o heterociclo está opcionalmente fundido a um carbociclo saturado tendo 3 a 7 átomos anelares ou heterociclo esse que é opcionalmente tomado em conjunto com um carbociclo saturado tendo 3 a 7 átomos anelares para formar um anel espirocíclico, e em que o heterociclo está opcionalmente substituído por 0, 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 e cicloalquila C_3-C_7 .

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 e 11, caracterizado pelo fato de que R^{13a} é hidrogênio; e R^{13} e R^{14} , tomados em combinação com os átomos de C e N interpostos, formam um anel heterocíclico selecionado do grupo consistindo em azetidina, pirrolidina, tiazolidina, piperidina e morfolina, em que o anel heterocíclico está opcionalmente fundido a um anel de ciclopropila e o anel heterocíclico está adicionalmente opcionalmente substituído por 1 ou 2

substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, metila, hidroximetila, metóxi e ciclopropila.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8, 11 e 12, caracterizado pelo fato de que R^{13a} é hidrogênio; e R^{13} e R^{14} , tomados em combinação com os átomos de C e N interpostos, formam um anel de pirrolidina, em que o anel de pirrolidina está opcionalmente fundido a um anel de ciclopropila e o anel de pirrolidina está adicionalmente opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, metila, hidroximetila e ciclopropila.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 e 13, caracterizado pelo fato de que



Z^2 é N ou CR^6 ; Z^3 é N ou CR^7 , em que 0 ou 1 de Z^2 e Z^3 pode ser N;

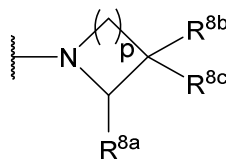
R^4 é alquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_4 , ciano, SO_2-R^8 ou heterocicloalquila com 4 a 7 membros tendo um heteroátomo anelar selecionado de N, O e S, heterocicloalquila essa que está substituída por 0, 1 ou 2 grupos independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, oxo, alquila C_1-C_6 , $C(O)$ alquila C_1-C_6 e SO_2R^8 e em que cada alquila ou cicloalquila está opcionalmente substituída por hidróxi, ciano, CO_2H ou $C(O)NH_2$;

R^5 é hidrogênio, alquila C_1-C_4 , amino mono- ou di- alquilamino C_1-C_4 , cicloalquilamino C_3-C_6 ou $-N(H)C(O)$ alquila C_1-C_4 , onde cada alquila ou cicloalquila está opcionalmente substituída por hidróxi;

R^6 é hidrogênio, alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-C_6 ou halogênio;

R^7 é hidrogênio ou alquila C_1-C_4 ; e

R^8 é alquila C_1-C_6 , $NR^{8d}R^{8e}$, cicloalquila C_3-C_7 ou haloalquila C_1-C_6 , em que cada alquila, cicloalquila ou haloalquila está opcionalmente substituída por hidróxi, CO_2H , CO_2 alquila C_1-C_6 ou $C(O)NH_2$; ou



R^8 é um grupo da fórmula:

p é 1 ou 2;

R^{8a} é hidrogênio, alquila C_1-C_6 ou fenila substituída por halogênio;

R^{8b} é hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_4 , cicloalquila C_3-C_5 , ciano, amino ou SO_2 alquila C_1-C_6 ;

R^{8c} é hidrogênio, halogênio, hidróxi ou alquila C_1-C_6 ; ou

$CR^{8b}R^{8c}$, tomados em combinação, formam um carboxiclo com 3 a 6 membros espirocíclico ou um heterociclo com 4 a 6 membros tendo um heteroátomo anelar selecionado de N, O e S, espirociclo esse que está opcionalmente substituído por hidróxi, alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-C_4 ou alcóxi C_1-C_4 ;

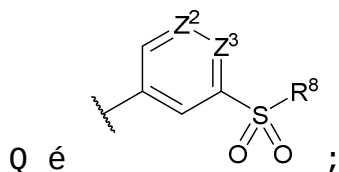
R^{8d} é hidrogênio, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_7 ou heterocicloalquila com 4 a 7 membros tendo um heteroátomo anelar selecionado de N, O e S e 0 ou 1 átomos anelares de nitrogênio adicionais, heterocicloalquila essa que está opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de hidróxi, halogênio, oxo, alquila C_1-C_6 e alcóxi C_1-C_6 ;

R^{8e} é hidrogênio ou alquila C_1-C_6 ; ou

$NR^{8d}R^{8e}$, tomados em combinação, formam uma heterocicloalquila com 4 a 7 membros opcionalmente compreendendo 1 heteroátomo anelar adicional selecionado de N, O e S, heterocicloalquila essa que está opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de hidróxi, halogênio, oxo, alquila C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 e heteroarila, heteroarila essa que tem 5 ou 6 átomos anelares e tem um heteroátomo anelar selecionado de N, O e S e 0 ou 1 átomo anelar de nitrogênio adicional ou

$NR^{8d}R^{8e}$, tomados em combinação, formam uma heteroarila com 5 ou 6 membros, heteroarila essa que compreende opcionalmente 1 heteroátomo anelar adicional selecionado de N, O e S.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 e 14, caracterizado pelo fato de que



Z^2 é CH ou N;

Z^3 é CH ou N; e

R^8 é alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_7 ou haloalquila C_1-C_6 ; ou

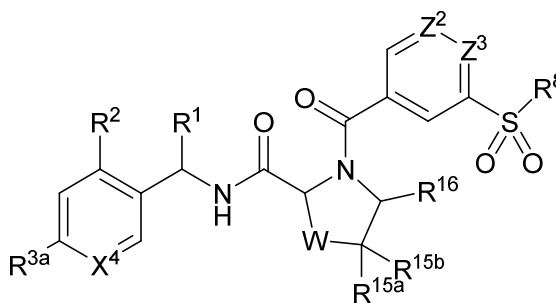


R^{8b} é halogênio, alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_4 , cicloalquila C_3-C_5 , ciano ou amino;

R^{8c} é hidrogênio, halogênio, hidróxi ou alquila C_1-C_6 ; ou

$CR^{8b}R^{8c}$, tomados em combinação, formam um carboxiclo com 3 ou 4 membros espirocíclico ou um heterociclo com 4 ou 5 membros tendo um heteroátomo anelar selecionado de N, O e S, espirociclo esse que está opcionalmente substituído por hidróxi, alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-C_4 ou alcóxi C_1-C_4 .

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3 e 4, caracterizado pelo fato de que é da fórmula:



em que

R^1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_7 , cicloalquilmetila C_3-C_7 e heterocicloalquila com 4 a 6 membros tendo um heteroátomo anelar selecionado de N e O, heterocicloalquila essa que está opcionalmente substituída por 1 ou 2 grupos selecionados de oxo ou hidróxi, e em que

a alquila ou cicloalquila está opcionalmente substituída por hidróxi;

R^2 é hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_4 ou alcóxi C_1-C_4 ;

R^{3a} é halogênio, alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-C_4 ou SF_5 ;

X^4 é CR^3 ou N;

R^3 é hidrogênio ou halogênio;

Z^2 é CH ou N;

Z^3 é CH ou N;

R^8 é alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_7 ou haloalquila C_1-C_6 ; ou

R^8 é um grupo da fórmula: ;

R^{8b} é halogênio, alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_4 , cicloalquila C_3-C_5 , ciano ou amino;

R^{8c} é hidrogênio, halogênio, hidróxi ou alquila C_1-C_6 ; ou

$CR^{8b}R^{8c}$, tomados em combinação, formam um carboxiclo com 3 ou 4 membros espirocíclico ou um heterociclo com 4 ou 5 membros tendo um heteroátomo anelar selecionado de N, O e S, espirociclo esse que está opcionalmente substituído por hidróxi, alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-C_4 ou alcóxi C_1-C_4 ;

W é uma ligação, CH_2 , CH_2CH_2 ou CH_2O , onde o oxigênio está adjacente a $CR^{15a}R^{15b}$; e

R^{15a} e R^{15b} são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila

C₁-C₄, hidroxialquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄ e cicloalquila C₃-C₆; ou

R^{15a} e R^{15b}, tomados em combinação com o átomo de carbono ao qual estão anexados, formam um anel de ciclopropila espirocíclico; e

R¹⁶ é hidrogênio; ou

R^{15a} e R¹⁶, tomados em combinação com os átomos de carbono aos quais estão anexados, formam um anel de ciclopropila fundido.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que

X⁴ é CR³;

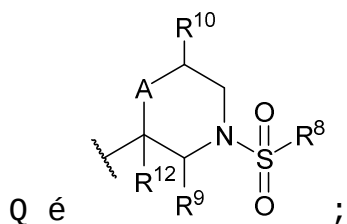
R³ é hidrogênio ou halogênio;

W é CH₂;

Z² é N; e

Z³ é CH.

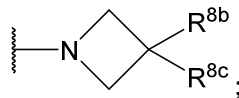
18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 e 13, caracterizado pelo fato de que



A é oxigênio, N(H) ou CHR¹¹;

R⁸ é alquila C₁-C₆, NR^{8d}R^{8e}, cicloalquila C₃-C₇, haloalquila C₁-C₆ ou benzila, e em que cada alquila, cicloalquila ou haloalquila está opcionalmente substituída por hidróxi, CO₂H, CO₂alquila C₁-C₆ ou C(O)NH₂; ou

R^8 é um grupo da fórmula:



R^{8b} é hidrogênio, alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_4 , cicloalquila C_3-C_6 , ciano ou amino;

R^{8c} é hidrogênio, hidróxi ou alquila C_1-C_6 ;

R^{8d} é hidrogênio, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 ou cicloalquila C_3-C_7 ;

R^{8e} é hidrogênio ou alquila C_1-C_6 ;

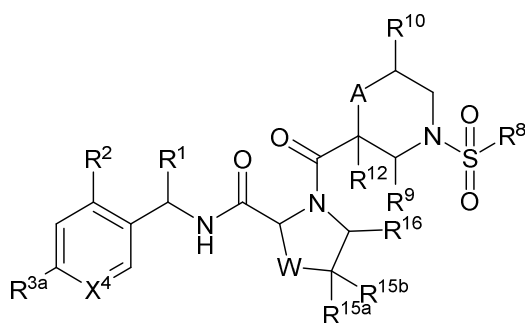
R^9 é hidrogênio;

R^{10} é hidrogênio; ou

R^9 e R^{10} , tomados em combinação, formam uma ponte de metileno divalente; e

R^{11} é hidrogênio ou alquila C_1-C_6 .

19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3 ou 4, caracterizado pelo fato de que é da fórmula:



em que

R^1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_7 , cicloalquilmetila C_3-C_7 e heterocicloalquila com 4 a 6 membros tendo um heteroátomo anelar selecionado de N e O, heterocicloalquila essa que está opcionalmente substituída por 1 ou 2 grupos selecionados de oxo e hidróxi, e em que a

alquila ou cicloalquila está opcionalmente substituída por hidróxi;

R^2 é hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_4 ou alcóxi C_1-C_4 ;

R^{3a} é halogênio, alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-C_4 ou SF_5 ;

X^4 é CR^3 ou N;

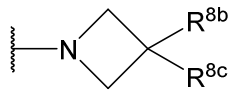
R^3 é hidrogênio ou halogênio;

Z^2 é CH ou N;

Z^3 é CH ou N;

R^8 é alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_7 ou haloalquila C_1-C_6 ; ou

R^8 é um grupo da fórmula:



R^{8b} é halogênio, alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_4 , cicloalquila C_3-C_5 , ciano ou amino;

R^{8c} é hidrogênio, halogênio, hidróxi ou alquila C_1-C_6 ; ou

$CR^{8b}R^{8c}$, tomados em combinação, formam um carboxiclo com 3 ou 4 membros espirocíclico ou um heterociclo com 4 ou 5 membros tendo um heteroátomo anelar selecionado de N, O e S, espirociclo esse que está opcionalmente substituído por hidróxi, alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-C_4 ou alcóxi C_1-C_4 ;

W é uma ligação, CH_2 , CH_2CH_2 ou CH_2O , onde o oxigênio está adjacente a $CR^{15a}R^{15b}$; e

R^{15a} e R^{15b} são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila

C₁-C₄, hidroxialquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄ e cicloalquila C₃-C₆; ou

R^{15a} e R^{15b}, tomados em combinação com o carbono ao qual estão anexados, formam um anel de ciclopropila espirocíclico; e

R¹⁶ é hidrogênio; ou

R^{15a} e R¹⁶, tomados em combinação com os átomos de carbono aos quais estão anexados, formam um anel de ciclopropila fundido, e R^{15b} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila C₁-C₄, hidroxialquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄ e cicloalquila C₃-C₆.

20. Composto, caracterizado pelo fato de que é recitado na Tabela A ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

21. Composto, caracterizado pelo fato de que é recitado na Tabela B ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

22. Composto, caracterizado pelo fato de que é recitado na Tabela C ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

23. Composto, de acordo com qualquer das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 e 22, caracterizado pelo fato de que está na forma de um sal farmaceuticamente aceitável.

24. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente, transportador ou adjuvante farmaceuticamente aceitável e pelo menos um composto, conforme definido em qualquer das reivindicações 1, 2, 3, 4,

5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 ou 23.

25. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 24, caracterizada pelo fato de que a composição é formulada em uma forma selecionada do grupo consistindo em um fluido injetável, um aerossol, um comprimido, uma pílula, uma cápsula, um xarope, um creme, um gel e um adesivo transdérmico.

26. Composição farmacêutica embalada, caracterizada pelo fato de que compreende uma composição farmacêutica, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 24 ou 25, e instruções para uso da composição para tratar um paciente sofrendo de uma doença cardíaca.

27. Composição farmacêutica embalada, de acordo com a reivindicação 26, caracterizada pelo fato de que a doença cardíaca é insuficiência cardíaca.

28. Método de tratamento de doença cardíaca em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende administração ao mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 ou 23, ou um seu sal farmacêutico ou uma sua composição farmacêutica.

29. Método, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que a doença cardíaca é insuficiência cardíaca.

30. Método, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que a insuficiência cardíaca é insuficiência cardíaca congestiva.

31. Método, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que a insuficiência cardíaca é insuficiência cardíaca sistólica.

32. Método para modulação do sarcômero cardíaco em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende administração ao mamífero de uma quantidade de pelo menos um composto, conforme definido em qualquer das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 ou 23, ou um seu sal farmacêutico ou uma sua composição farmacêutica para modular o sarcômero cardíaco no mamífero.

33. Método para potenciação da miosina cardíaca em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende administração ao mamífero de uma quantidade de pelo menos um composto, conforme definido em qualquer das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 ou 23, ou um seu sal farmacêutico ou uma sua composição farmacêutica para potenciar a miosina cardíaca no mamífero.

34. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 ou 23, caracterizado pelo fato de que é para uso como um medicamento.

35. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 ou 23, caracterizado pelo fato de que é para uso na fabricação de um medicamento para tratamento de insuficiência cardíaca.

RESUMO**COMPOSTOS DE BISAMIDA ATIVANTES DO SARCÔMERO E SEUS USOS**

A presente invenção proporciona um composto da fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção, um método para fabricação de compostos da invenção e seus usos terapêuticos.

