



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

(21) BR 112020025605-6 A2



(22) Data do Depósito: 17/06/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 23/03/2021

(54) Título: COMPOSTOS DE PIRAZOL E IMIDAZOL PARA INIBIÇÃO DE IL-17 E RORGAMA

(51) Int. Cl.: C07D 401/14; C07D 413/14; C07D 231/54; C07D 401/04; C07D 235/02; (...).

(30) Prioridade Unionista: 15/06/2018 US 62/685,742; 20/06/2018 US 62/687,602.

(71) Depositante(es): REATA PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): XIN JIANG; MELEAN VISNICK; CHRISTOPHER F. BENDER; GARY BOLTON; BRADLEY CAPRATHE; CHITASE LEE; BRIAN KORNBERG; PATRICK O'BRIEN; MARTHA R. HOTEMA.

(86) Pedido PCT: PCT US2019037543 de 17/06/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/241796 de 19/12/2019

(85) Data da Fase Nacional: 15/12/2020

(57) Resumo: Trata-se de compostos da fórmula (I) assim como análogos dos mesmos, em que as variáveis são definidas no presente documento. São também fornecidas composições farmacêuticas dos mesmos. Em alguns aspectos, os compostos e composições fornecidos no presente documento podem ser usados para modular a atividade de IL-17 e RORgama. São também fornecidos métodos para administrar compostos e composições fornecidos no presente documento a um paciente que precisa do mesmo, por exemplo, para o tratamento ou prevenção de doenças ou distúrbios associados a inflamação ou para distúrbios autoimunes.

“COMPOSTOS DE PIRAZOL E IMIDAZOL PARA INIBIÇÃO DE IL-17 E RORGAMA”

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório U.S. nº 62/685.742, depositado em 15 de junho de 2018, e do Pedido Provisório U.S. nº 62/687.602, depositado em 20 de junho de 2018, cujos conteúdos inteiros estão incorporados ao presente documento a título de referência.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

I. CAMPO DA INVENÇÃO

[002] A presente invenção se refere, de modo geral, aos campos de biologia e medicina. Mais particularmente, se refere a compostos, composições e métodos para o tratamento e prevenção de doenças, tais como aquelas associadas ao receptor órfão relacionado a RAR γ (ROR γ) e produção excessiva de IL-17.

II. DESCRIÇÃO DA TÉCNICA RELACIONADA

[003] Doenças inflamatórias, particularmente doenças autoimunes, tal como artrite reumatoide, osteoartrite, psoríase e esclerose múltipla, frequentemente têm efeitos adversos graves e duradouros sobre o bem-estar físico e a qualidade de vida. Em muitos pacientes, estas doenças causam debilidade significativa e, em alguns casos (*por exemplo*, lúpus e esclerose múltipla), podem ser potencialmente fatais. Avanços recentes em opções terapêuticas, tal como o desenvolvimento de anticorpos terapêuticos contra fator de necrose tumoral (TNF), melhoraram os resultados e a qualidade de vida para muitos pacientes. Entretanto, quantidades significativas de pacientes não atingem alívio adequado dos sintomas a partir destas terapias ou não conseguem tolerá-las. Mesmo em pacientes que respondem, os efeitos colaterais podem ser significativos e podem ser potencialmente fatais devido à supressão imunológica ou outras complicações.

[004] Pesquisas recentes sobre inflamação crônica e autoimunidade revelaram um papel importante exercido por uma subpopulação de linfócitos T conhecidos como células Th17. Estas células produzem a citocina inflamatória interleucina 17 (IL-17). Níveis excessivos de IL-17 foram relatos numa variedade de doenças autoimunes que incluem esclerose múltipla, artrite reumatoide, psoríase, doenças intestinais inflamatórias, vitiligo, síndrome de Sjögren e espondilite anquilosante (Miossec e Kolls, 2012; Yang *et al.*, 2014; Gaffen *et al.*, 2014). A

evidência sugere que a IL-17 também exerce um papel significativo na patologia de vasculite, aterosclerose e doenças inflamatórias pulmonares, tal como fibrose cística e distúrbio pulmonar obstrutivo crônico (COPD). A IL-17 também está implicada na patofisiologia de epilepsia e doenças neurodegenerativas, incluindo doença de Alzheimer, doença de Parkinson e ALS. Níveis elevados de IL-17 ou células Th17 foram relatados em pacientes com condições psiquiátricas e neuropsiquiátricas, incluindo esquizofrenia, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio bipolar, distúrbio de estresse pós-traumático, depressão maior e autismo. As elevações em IL-17 foram implicadas em outras afecções envolvendo sinalização inflamatória desregulada, incluindo obesidade, resistência à insulina e doença hepática gordurosa.

[005] Embora as células Th17 não sejam a única fonte de IL-17, foi relatado que estas células são uma fonte principal desta citocina em tecidos que sofrem danos por doença autoimune, tais como articulações artríticas. E foi relatado que níveis elevados de IL-17 promovem degradação de tecido, *por exemplo*, estimulando a produção de metaloproteinases de matriz, que é uma fonte de dano ao tecido conjuntivo e à cartilagem, e aumentando a expressão de ativador de receptor de ligante NF- κ B (RANKL), o que estimula a atividade de osteoclastos e promove o dano ósseo.

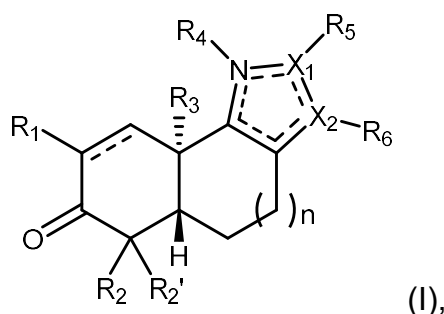
[006] A atividade inadequada de células Th17, incluindo a superprodução de IL-17, também foi implicada nas patologias associadas a certas infecções virais e parasíticas. Por exemplo, IL-17 esteve implicada no desenvolvimento de neuroinflamação grave associada à infecção por *Toxoplasma gondii* e gravidade aumentada de lesões associadas à infecção por *Leishmania*. Nestes e em outros casos, IL-17 parece ter um papel na perpetuação da infecção, promoção de uma resposta inflamatória excessiva e inibição de liberação do agente infeccioso (Waite e Skokos, 2011). Consequentemente, as terapias que previnem ou inibem produção em excesso de IL-17, ou reduzem de outra forma níveis de circulação de IL-17, teriam potencial significativo numa ampla faixa de doenças ou distúrbios, que incluem aqueles com componentes inflamatórios e autoimunes.

[007] Tanto a diferenciação de células Th17 quanto sua produção de IL-17 são reguladas a um grau significativo pelo receptor órfão de retinoide ROR γ t, um membro da família de receptor de hormônio nuclear. A expressão de ROR γ t é comum

a todos os tipos de células Th17 e exerce um papel significativo em sua diferenciação assim como sua atividade. O ROR γ também regula a produção de IL-17 em outros tipos de células, incluindo células T gama delta, células linfoides inatas e células indutoras de tecido linfóide (Bronner *et al.*, 2017). A inibição de atividade de ROR γ mostrou resultar em expressão reduzida de IL-17. Deste modo, a identificação de inibidores de molécula pequena de ROR γ é de grande interesse.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[008] A presente divulgação fornece compostos inovadores, incluindo derivados de pirazol e imidazol com propriedades anti-inflamatórias e/ou antioxidantes, composições farmacêuticas dos mesmos, métodos para sua fabricação e métodos para seu uso. Em algumas modalidades, os compostos são, ainda, definidos como:



em que:

n é 0, 1 ou 2;

R_1 é ciano, fluoro, $-\text{CF}_3$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, em que:

R_a é hidróxi ou amino; ou

alcóxi($\text{C}_{\leq 6}$), alquilamino($\text{C}_{\leq 6}$), dialquilamino($\text{C}_{\leq 6}$) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

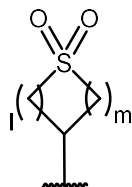
R_2 e R_2' são, cada um, independentemente, hidrogênio; ou

alquila($\text{C}_{\leq 12}$), cicloalquila($\text{C}_{\leq 12}$), alquenila($\text{C}_{\leq 12}$), alquinila($\text{C}_{\leq 12}$), arila($\text{C}_{\leq 18}$), aralquila($\text{C}_{\leq 18}$), heteroarila($\text{C}_{\leq 18}$), heteroaralquila($\text{C}_{\leq 18}$) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou

R_2 e R_2' são tomados em conjunto e são alcanodi-ila($\text{C}_{\leq 8}$), alcenodi-ila($\text{C}_{\leq 8}$) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

R_3 é alquila($\text{C}_{\leq 12}$), alquenila($\text{C}_{\leq 12}$), arila($\text{C}_{\leq 12}$), aralquila($\text{C}_{\leq 12}$) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

R₄ e R₅, cada um, independentemente, estão ausentes ou são hidrogênio; ou alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -heterocicloalcanodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -heterocicloalcanodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou um grupo da fórmula:



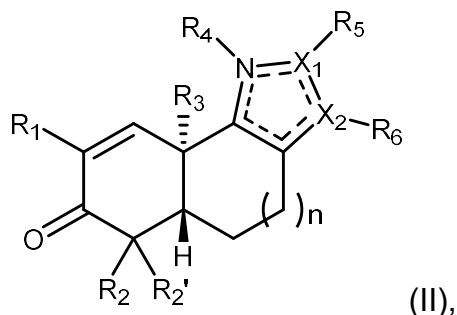
em que l e m são, cada um, 0, 1, 2 ou 3;

R₆ está ausente, é hidrogênio ou é amino; ou

alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), dicicloalquilamino_(C≤12), alquil(cicloalquil)amino_(C≤12), arilamino_(C≤12), diarilamino_(C≤12), alquil_(C≤12), cicloalquil_(C≤12), -alcanodi-il_(C≤12)-cicloalquil_(C≤12), -alcanodi-il_(C≤18)-aralcóxi_(C≤18), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤18), -arenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), aralquila_(C≤18), -arenodi-il_(C≤18)-heterocicloalquila_(C≤12), heteroarila_(C≤18), -heteroarenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤18), acila_(C≤12), alcóxi_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; e

X₁ e X₂ são, cada um, independentemente, C ou N, desde que X₂ seja C quando R₆ for amino, alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), dicicloalquilamino_(C≤12), alquil(cicloalquil)amino_(C≤12), arilamino_(C≤12) ou diarilamino_(C≤12); ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, os compostos são, ainda, definidos como:



em que:

n é 0, 1 ou 2;

R_1 é ciano, fluoro, $-\text{CF}_3$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, em que

R_a é hidróxi ou amino; ou

alcóxi($\text{C}_{\leq 6}$), alquilamino($\text{C}_{\leq 6}$), dialquilamino($\text{C}_{\leq 6}$) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

R_2 e R_2' são, cada um, independentemente, hidrogênio; ou

alquila($\text{C}_{\leq 12}$), cicloalquila($\text{C}_{\leq 12}$), alquenila($\text{C}_{\leq 12}$), alquinila($\text{C}_{\leq 12}$), arila($\text{C}_{\leq 18}$), aralquila($\text{C}_{\leq 18}$), heteroarila($\text{C}_{\leq 18}$), heteroaralquila($\text{C}_{\leq 18}$) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou

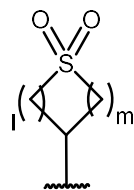
R_2 e R_2' são tomados em conjunto e são alcanodi-ila($\text{C}_{\leq 8}$), alcenodi-ila($\text{C}_{\leq 8}$) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

R_3 é alquila($\text{C}_{\leq 12}$), alquenila($\text{C}_{\leq 12}$), arila($\text{C}_{\leq 12}$), aralquila($\text{C}_{\leq 12}$) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

R_4 e R_5 , cada um, independentemente, estão ausentes ou são hidrogênio; ou

alquila($\text{C}_{\leq 12}$), cicloalquila($\text{C}_{\leq 12}$), heterocicloalquila($\text{C}_{\leq 12}$), arila($\text{C}_{\leq 12}$), aralquila($\text{C}_{\leq 12}$), heteroarila($\text{C}_{\leq 12}$), heteroaralquila($\text{C}_{\leq 12}$), $-\text{arenodi-il}(\text{C}_{\leq 12})-\text{alquila}(\text{C}_{\leq 12})$, $-\text{arenodi-il}(\text{C}_{\leq 12})-\text{arila}(\text{C}_{\leq 12})$, $-\text{arenodi-il}(\text{C}_{\leq 12})-\text{heteroarila}(\text{C}_{\leq 12})$, $-\text{arenodi-il}(\text{C}_{\leq 12})-\text{heterocicloalquila}(\text{C}_{\leq 12})$, $-\text{arenodi-il}(\text{C}_{\leq 12})-\text{cicloalquila}(\text{C}_{\leq 12})$, $-\text{heteroarenodi-il}(\text{C}_{\leq 12})-\text{alquila}(\text{C}_{\leq 12})$, $-\text{heteroarenodi-il}(\text{C}_{\leq 12})-\text{arila}(\text{C}_{\leq 12})$, $-\text{heteroarenodi-il}(\text{C}_{\leq 12})-\text{heteroarila}(\text{C}_{\leq 12})$, $-\text{heteroarenodi-il}(\text{C}_{\leq 12})-\text{heterocicloalquila}(\text{C}_{\leq 12})$, $-\text{heteroarenodi-il}(\text{C}_{\leq 12})-\text{cicloalquila}(\text{C}_{\leq 12})$, $-\text{heterocicloalcanodi-il}(\text{C}_{\leq 12})-\text{arila}(\text{C}_{\leq 12})$, $-\text{heterocicloalcanodi-il}(\text{C}_{\leq 12})-\text{heteroarila}(\text{C}_{\leq 12})$ ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou

um grupo da fórmula:



em que l e m são, cada um, 0, 1, 2 ou 3;

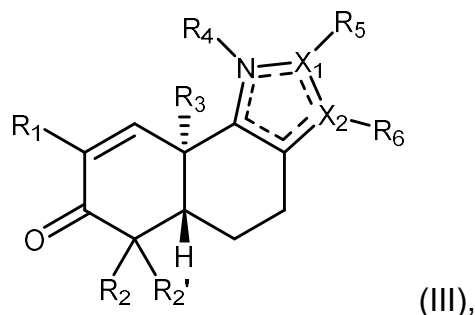
R_6 está ausente, é hidrogênio ou é amino; ou

alquilamino $_{(C \leq 12)}$, dialquilamino $_{(C \leq 12)}$, cicloalquilamino $_{(C \leq 12)}$,
 dicicloalquilamino $_{(C \leq 12)}$, alquil(cicloalquil)amino $_{(C \leq 12)}$, arilamino $_{(C \leq 12)}$, diarilamino $_{(C \leq 12)}$,
 alquil $_{(C \leq 12)}$, cicloalquil $_{(C \leq 12)}$, -alcanodi-il $_{(C \leq 12)}$ -cicloalquil $_{(C \leq 12)}$, -alcanodi-
 il $_{(C \leq 18)}$ -aralcóxi $_{(C \leq 18)}$, heterocicloalquila $_{(C \leq 12)}$, arila $_{(C \leq 18)}$, -arenodi-il $_{(C \leq 12)}$ -alquila $_{(C \leq 12)}$,
 aralquila $_{(C \leq 18)}$, -arenodi-il $_{(C \leq 18)}$ -heterocicloalquila $_{(C \leq 12)}$, heteroarila $_{(C \leq 18)}$,
 -heteroarenodi-il $_{(C \leq 12)}$ -alquila $_{(C \leq 12)}$, heteroaralquila $_{(C \leq 18)}$, acila $_{(C \leq 12)}$, alcóxi $_{(C \leq 12)}$ ou uma
 versão substituída de qualquer um destes grupos;

e

X_1 e X_2 são, cada um, independentemente, C ou N, desde que X_2 seja C
 quando R_6 for amino, alquilamino $_{(C \leq 12)}$, dialquilamino $_{(C \leq 12)}$, cicloalquilamino $_{(C \leq 12)}$,
 dicicloalquilamino $_{(C \leq 12)}$, alquil(cicloalquil)amino $_{(C \leq 12)}$, arilamino $_{(C \leq 12)}$ ou diarilamino $_{(C \leq 12)}$;
 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[009] Em algumas modalidades, os compostos são, ainda, definidos como:



em que:

R_1 é ciano, fluoro, $-CF_3$ ou $-C(O)R_a$, em que

R_a é hidróxi ou amino; ou

alcóxi $_{(C \leq 6)}$, alquilamino $_{(C \leq 6)}$, dialquilamino $_{(C \leq 6)}$ ou uma versão substituída de
 qualquer um destes grupos;

R_2 e R_2' são, cada um, independentemente, hidrogênio; ou

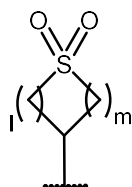
alquila $_{(C \leq 12)}$, cicloalquila $_{(C \leq 12)}$, alquenila $_{(C \leq 12)}$, alquinila $_{(C \leq 12)}$, arila $_{(C \leq 18)}$,

aralquila_(C≤18), heteroarila_(C≤18), heteroaralquila_(C≤18) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou

R₂ e R₂' são tomados em conjunto e são alcanodi-ila_(C≤8), alcenodi-ila_(C≤8) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

R₃ é alquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

R₄ e R₅, cada um, independentemente, estão ausentes ou são hidrogênio; ou alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -heterocicloalcanodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -heterocicloalcanodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou um grupo da fórmula:



em que l e m são, cada um, 0, 1, 2 ou 3;

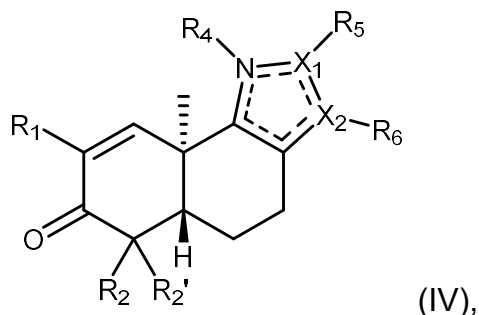
R₆ está ausente, é hidrogênio ou é amino; ou

alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), dicicloalquilamino_(C≤12), alquil(cicloalquil)amino_(C≤12), arilamino_(C≤12), diarilamino_(C≤12), alquil_(C≤12), cicloalquil_(C≤12), -alcanodi-il_(C≤12)-cicloalquil_(C≤12), -alcanodi-il_(C≤18)-aralcóxi_(C≤18), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤18), -arenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), aralquila_(C≤18), -arenodi-il_(C≤18)-heterocicloalquila_(C≤12), heteroarila_(C≤18), -heteroarenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤18), acila_(C≤12), alcóxi_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; e

X₁ e X₂ são, cada um, independentemente, C ou N, desde que X₂ seja C quando R₆ for amino, alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), dicicloalquilamino_(C≤12), alquil(cicloalquil)amino_(C≤12), arilamino_(C≤12) ou diarilamino_(C≤12);

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[010] Em algumas modalidades, os compostos são, ainda, definidos como:



em que:

R_1 é ciano, fluoro, $-\text{CF}_3$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, em que

R_a é hidróxi ou amino; ou

alcóxi_(C≤6), alquilamino_(C≤6), dialquilamino_(C≤6) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

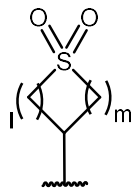
R_2 e R_2' são, cada um, independentemente, hidrogênio; ou

alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), alquênica_(C≤12), alquinila_(C≤12), arila_(C≤18), aralquila_(C≤18), heteroarila_(C≤18), heteroaralquila_(C≤18) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou

R_2 e R_2' são tomados em conjunto e são alcanodi-ila_(C≤8), alcenodi-ila_(C≤8) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

R_4 e R_5 , cada um, independentemente, estão ausentes ou são hidrogênio; ou

alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), $-\text{arenodi-il}_{(C≤12)}-\text{alquila}_{(C≤12)}$, $-\text{arenodi-il}_{(C≤12)}-\text{arila}_{(C≤12)}$, $-\text{arenodi-il}_{(C≤12)}-\text{heteroarila}_{(C≤12)}$, $-\text{arenodi-il}_{(C≤18)}-\text{heterocicloalquila}_{(C≤12)}$, $-\text{arenodi-il}_{(C≤12)}-\text{cicloalquila}_{(C≤12)}$, $-\text{heteroarenodi-il}_{(C≤12)}-\text{alquila}_{(C≤12)}$, $-\text{heteroarenodi-il}_{(C≤12)}-\text{arila}_{(C≤12)}$, $-\text{heteroarenodi-il}_{(C≤12)}-\text{heteroarila}_{(C≤12)}$, $-\text{heteroarenodi-il}_{(C≤12)}-\text{heterocicloalquila}_{(C≤12)}$, $-\text{heteroarenodi-il}_{(C≤12)}-\text{cicloalquila}_{(C≤12)}$, $-\text{heterocicloalcanodi-il}_{(C≤12)}-\text{arila}_{(C≤12)}$, $-\text{heterocicloalcanodi-il}_{(C≤12)}-\text{heteroarila}_{(C≤12)}$ ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou um grupo da fórmula:



em que:

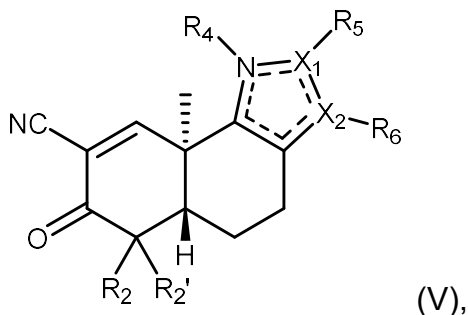
l e m são, cada um, 0, 1, 2 ou 3;

R_6 está ausente, é hidrogênio ou é amino; ou

alquilamino $_{(C \leq 12)}$, dialquilamino $_{(C \leq 12)}$, cicloalquilamino $_{(C \leq 12)}$,
 dicicloalquilamino $_{(C \leq 12)}$, alquil(cicloalquil)amino $_{(C \leq 12)}$, arilamino $_{(C \leq 12)}$, diarilamino $_{(C \leq 12)}$,
 alquil $_{(C \leq 12)}$, cicloalquil $_{(C \leq 12)}$, -alcanodi-il $_{(C \leq 12)}$ -cicloalquil $_{(C \leq 12)}$, -alcanodi-
 il $_{(C \leq 18)}$ -aralcóxi $_{(C \leq 18)}$, heterocicloalquila $_{(C \leq 12)}$, arila $_{(C \leq 18)}$, -arenodi-il $_{(C \leq 12)}$ -alquila $_{(C \leq 12)}$,
 aralquila $_{(C \leq 18)}$, -arenodi-il $_{(C \leq 18)}$ -heterocicloalquila $_{(C \leq 12)}$, heteroarila $_{(C \leq 18)}$,
 -heteroarenodi-il $_{(C \leq 12)}$ -alquila $_{(C \leq 12)}$, heteroaralquila $_{(C \leq 18)}$, acila $_{(C \leq 12)}$, alcóxi $_{(C \leq 12)}$ ou uma
 versão substituída de qualquer um destes grupos; e

X_1 e X_2 são, cada um, independentemente, C ou N, desde que X_2 seja C
 quando R_6 for amino, alquilamino $_{(C \leq 12)}$, dialquilamino $_{(C \leq 12)}$, cicloalquilamino $_{(C \leq 12)}$,
 dicicloalquilamino $_{(C \leq 12)}$, alquil(cicloalquil)amino $_{(C \leq 12)}$, arilamino $_{(C \leq 12)}$ ou diarilamino $_{(C \leq 12)}$;
 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[011] Em algumas modalidades, os compostos são, ainda, definidos como:



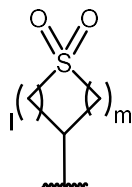
em que:

R_2 e R_2' são, cada um, independentemente, hidrogênio; ou

alquila $_{(C \leq 12)}$, cicloalquila $_{(C \leq 12)}$, alquenila $_{(C \leq 12)}$, alquinila $_{(C \leq 12)}$, arila $_{(C \leq 18)}$,
 aralquila $_{(C \leq 18)}$, heteroarila $_{(C \leq 18)}$, heteroaralquila $_{(C \leq 18)}$ ou uma versão substituída de
 qualquer um destes grupos; ou

R_2 e R_2' são tomados em conjunto e são alcanodi-ila $_{(C \leq 8)}$, alcenodi-ila $_{(C \leq 8)}$ ou
 uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

R₄ e R₅, cada um, independentemente, estão ausentes ou são hidrogênio; ou alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -heterocicloalcanodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -heterocicloalcanodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou um grupo da fórmula:



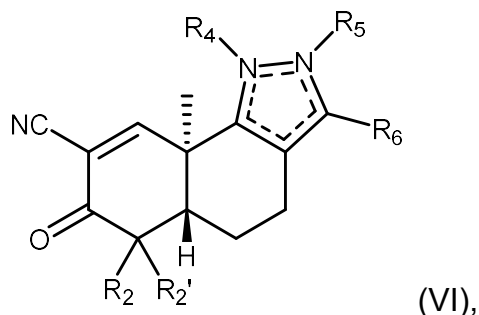
em que l e m são, cada um, 0, 1, 2 ou 3;

R₆ está ausente, é hidrogênio ou é amino; ou

alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), dicicloalquilamino_(C≤12), alquil(cicloalquil)amino_(C≤12), arilamino_(C≤12), diarilamino_(C≤12), alquil_(C≤12), cicloalquil_(C≤12), -alcanodi-il_(C≤12)-cicloalquil_(C≤12), -alcanodi-il_(C≤18)-aralcóxi_(C≤18), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤18), -arenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), aralquila_(C≤18), -arenodi-il_(C≤18)-heterocicloalquila_(C≤12), heteroarila_(C≤18), -heteroarenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤18), acila_(C≤12), alcóxi_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; e

X₁ e X₂ são, cada um, independentemente, C ou N, desde que X₂ seja C quando R₆ for amino, alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), dicicloalquilamino_(C≤12), alquil(cicloalquil)amino_(C≤12), arilamino_(C≤12) ou diarilamino_(C≤12); ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[012] Em algumas modalidades, os compostos são, ainda, definidos como:



em que:

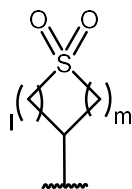
R_2 e R_2' são, cada um, independentemente, hidrogênio; ou

alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), alquinila_(C≤12), arila_(C≤18), aralquila_(C≤18), heteroarila_(C≤18), heteroaralquila_(C≤18) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou

R_2 e R_2' são tomados em conjunto e são alcanodi-ila_(C≤8), alcenodi-ila_(C≤8) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

R_4 e R_5 , cada um, independentemente, estão ausentes, são hidrogênio; ou

alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -heterocicloalcanodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -heterocicloalcanodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou um grupo da fórmula:



em que I e m são, cada um, 0, 1, 2 ou 3;

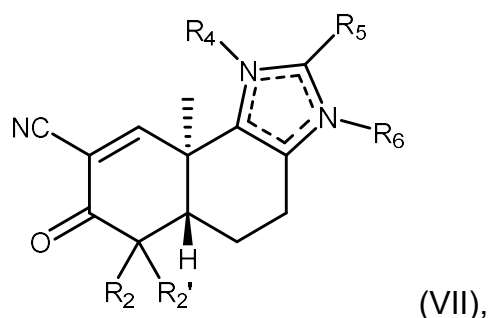
R_6 está ausente, é hidrogênio; ou

alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), dicicloalquilamino_(C≤12), alquil(cicloalquil)amino_(C≤12), arilamino_(C≤12), diarilamino_(C≤12), alquil_(C≤12), cicloalquil_(C≤12), -alcanodi-il_(C≤12)-cicloalquil_(C≤12), -alcanodi-

il_(C≤18)–aralcóxi_(C≤18), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤18), –arenodi-il_(C≤12)–alquila_(C≤12), aralquila_(C≤18), –arenodi-il_(C≤18)–heterocicloalquila_(C≤12), heteroarila_(C≤18), –heteroarenodi-il_(C≤12)–alquila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤18), acila_(C≤12), alcóxi_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[013] Em algumas modalidades, os compostos são, ainda, definidos como:



em que:

R₂ e R₂' são, cada um, independentemente, hidrogênio; ou

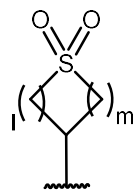
alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), alquinila_(C≤12), arila_(C≤18), aralquila_(C≤18), heteroarila_(C≤18), heteroaralquila_(C≤18) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou

R₂ e R₂' são tomados em conjunto e são alcanodi-ila_(C≤8), alcenodi-ila_(C≤8) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

R₄ e R₅, cada um, independentemente, estão ausentes, são hidrogênio; ou

alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), –arenodi-il_(C≤12)–alquila_(C≤12), –arenodi-il_(C≤12)–arila_(C≤12), –arenodi-il_(C≤12)–heteroarila_(C≤12), –arenodi-il_(C≤12)–heterocicloalquila_(C≤12), –arenodi-il_(C≤12)–cicloalquila_(C≤12), –heteroarenodi-il_(C≤12)–alquila_(C≤12), –heteroarenodi-il_(C≤12)–arila_(C≤12), –heteroarenodi-il_(C≤12)–heteroarila_(C≤12), –heteroarenodi-il_(C≤12)–heterocicloalquila_(C≤12), –heteroarenodi-il_(C≤12)–cicloalquila_(C≤12), –heterocicloalcanodi-il_(C≤12)–arila_(C≤12), –heterocicloalcanodi-il_(C≤12)–heteroarila_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou

um grupo da fórmula:



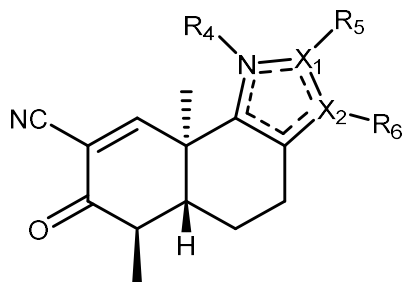
em que I e m são, cada um, 0, 1, 2 ou 3; e

R₆ está ausente, é hidrogênio; ou

alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12),
 dicicloalquilamino_(C≤12), alquil(cicloalquil)amino_(C≤12), arilamino_(C≤12), diarilamino_(C≤12),
 alquil_(C≤12), cicloalquil_(C≤12), -alcanodi-il_(C≤12)-cicloalquil_(C≤12), -alcanodi-
 il_(C≤18)-aralcóxi_(C≤18), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤18), -arenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12),
 aralquila_(C≤18), -arenodi-il_(C≤18)-heterocicloalquila_(C≤12), heteroarila_(C≤18),
 -heteroarenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤18), acila_(C≤12), alcóxi_(C≤12) ou uma
 versão substituída de qualquer um destes grupos; em que:

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[014] Em algumas modalidades, os compostos são, ainda, definidos como:

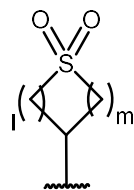


(VIII),

em que:

R₄ e R₅, cada um, independentemente, estão ausentes, são hidrogênio; ou

alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12),
 heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), -arenodi-
 il_(C≤12)-arila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12), -arenodi-
 il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -heteroarenodi-
 il_(C≤12)-alquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -heteroarenodi-
 il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), -heteroarenodi-
 il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -heterocicloalcanodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -heterocicloalcanodi-
 il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou
 um grupo da fórmula:



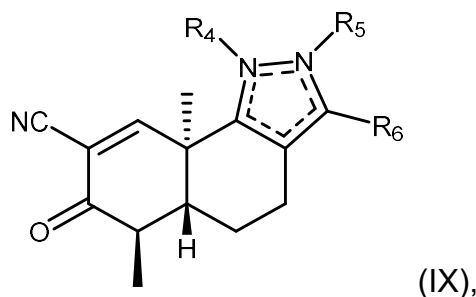
em que I e m são, cada um, 0, 1, 2 ou 3; e

R₆ está ausente, é hidrogênio; ou

alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12),
dícicloalquilamino_(C≤12), alquil(cicloalquil)amino_(C≤12), arilamino_(C≤12), diarilamino_(C≤12),
alquil_(C≤12), cicloalquil_(C≤12), -alcanodi-il_(C≤12)-cicloalquil_(C≤12), -alcanodi-
il_(C≤18)-aralcóxi_(C≤18), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤18), -arenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12),
aralquila_(C≤18), -arenodi-il_(C≤18)-heterocicloalquila_(C≤12), heteroarila_(C≤18),
-heteroarenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤18), acila_(C≤12), alcóxi_(C≤12) ou uma
versão substituída de qualquer um destes grupos; e

X₁ e X₂ são, cada um, independentemente, C ou N, desde que X₂ seja C
quando R₆ for amino, alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12),
dícicloalquilamino_(C≤12), alquil(cicloalquil)amino_(C≤12), arilamino_(C≤12) ou diarilamino_(C≤12);
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

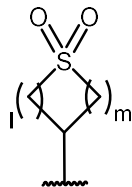
[015] Em outras modalidades, os compostos são, ainda, definidos como:



em que:

R₄ e R₅, cada um, independentemente, estão ausentes, são hidrogênio; ou
alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12),
heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), -arenodi-
il_(C≤12)-arila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12), -arenodi-
il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -heteroarenodi-
il_(C≤12)-alquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -heteroarenodi-
il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), -heteroarenodi-
il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -heterocicloalcanodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -heterocicloalcanodi-

il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou um grupo da fórmula:



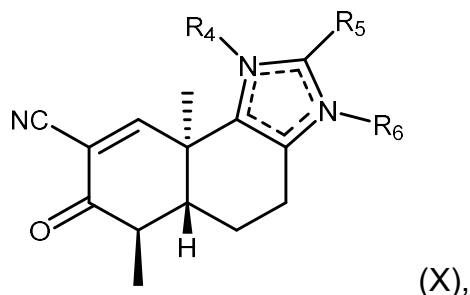
em que l e m são, cada um, 0, 1, 2 ou 3; e

R₆ está ausente, é hidrogênio; ou

alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12),
dícicloalquilamino_(C≤12), alquil(cicloalquil)amino_(C≤12), arilamino_(C≤12), diarilamino_(C≤12),
alquil_(C≤12), cicloalquil_(C≤12), -alcanodi-il_(C≤12)-cicloalquil_(C≤12), -alcanodi-
il_(C≤18)-aralcóxi_(C≤18), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤18), -arenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12),
aralquila_(C≤18), -arenodi-il_(C≤18)-heterocicloalquila_(C≤12), heteroarila_(C≤18),
-heteroarenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤18), acila_(C≤12), alcóxi_(C≤12) ou uma
versão substituída de qualquer um destes grupos; em que:

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[016] Em outras modalidades, os compostos são, ainda, definidos como:

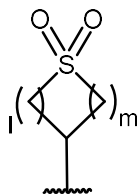


em que:

R₄ e R₅, cada um, independentemente, estão ausentes, são hidrogênio; ou

alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12),
heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), -arenodi-
il_(C≤12)-arila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12), -arenodi-
il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -heteroarenodi-
il_(C≤12)-alquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -heteroarenodi-
il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), -heteroarenodi-
il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -heterocicloalcanodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -heterocicloalcanodi-
il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou

um grupo da fórmula:



em que l e m são, cada um, 0, 1, 2 ou 3; e

R_6 está ausente, é hidrogênio; ou

alquilamino $_{(C \leq 12)}$, dialquilamino $_{(C \leq 12)}$, cicloalquilamino $_{(C \leq 12)}$,
 dicicloalquilamino $_{(C \leq 12)}$, alquil(cicloalquil)amino $_{(C \leq 12)}$, arilamino $_{(C \leq 12)}$, diarilamino $_{(C \leq 12)}$,
 alquil $_{(C \leq 12)}$, cicloalquil $_{(C \leq 12)}$, -alcanodi-il $_{(C \leq 12)}$ -cicloalquil $_{(C \leq 12)}$, -alcanodi-
 il $_{(C \leq 18)}$ -aralcóxi $_{(C \leq 18)}$, heterocicloalquila $_{(C \leq 12)}$, arila $_{(C \leq 18)}$, -arenodi-il $_{(C \leq 12)}$ -alquila $_{(C \leq 12)}$,
 aralquila $_{(C \leq 18)}$, -arenodi-il $_{(C \leq 18)}$ -heterocicloalquila $_{(C \leq 12)}$, heteroarila $_{(C \leq 18)}$,
 -heteroarenodi-il $_{(C \leq 12)}$ -alquila $_{(C \leq 12)}$, heteroaralquila $_{(C \leq 18)}$, acila $_{(C \leq 12)}$, alcóxi $_{(C \leq 12)}$ ou uma
 versão substituída de qualquer um destes grupos;

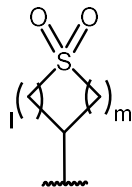
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[017] Em algumas modalidades, X_1 e X_2 são ambos N. Em outras modalidades, X_1 e X_2 não são ambos N. Em outras modalidades, X_1 ou X_2 é N. Em algumas modalidades, X_1 é N. Em algumas modalidades, X_2 é N.

[018] Em algumas modalidades, R_3 é alquila $_{(C \leq 12)}$ ou alquila $_{(C \leq 12)}$ substituída. Em algumas modalidades, R_3 é alquila $_{(C \leq 12)}$, tal como metila. Em algumas modalidades, R_1 é ciano. Em outras modalidades, R_1 é $-C(O)R_a$. Em algumas modalidades, R_a é alcóxi $_{(C \leq 6)}$, tal como metóxi. Em outras modalidades, R_a é amino.

[019] Em algumas modalidades, R_2' é hidrogênio. Em algumas modalidades, R_2 é hidrogênio. Em outras modalidades, R_2' e R_2 são ambos hidrogênios. Em outras modalidades, R_2 é alquila $_{(C \leq 12)}$ ou alquila $_{(C \leq 12)}$ substituída. Em algumas modalidades, R_2 é alquila $_{(C \leq 12)}$, tal como metila. Em algumas modalidades, R_4 está ausente. Em outras modalidades, R_4 é hidrogênio. Em outras modalidades, R_4 é alquila $_{(C \leq 12)}$ ou alquila $_{(C \leq 12)}$ substituída. Em algumas modalidades, R_4 é alquila $_{(C \leq 12)}$ substituída, tal como 2,2,2-trifluoroetila. Em outras modalidades, R_4 é cicloalquila $_{(C \leq 12)}$ ou cicloalquila $_{(C \leq 12)}$ substituída. Em algumas modalidades, R_4 é cicloalquila $_{(C \leq 12)}$, tal como ciclo-hexila. Em outras modalidades, R_4 é heterocicloalquila $_{(C \leq 12)}$ ou heterocicloalquila $_{(C \leq 12)}$ substituída. Em algumas modalidades, R_4 é

heterocicloalquila_(C≤12), tal como tetra-hidro-2*H*-piran-4-ila ou 1,1-dioxidotetra-hidrotiofen-3-ila. Em outras modalidades, R₄ é:



em que *l* e *m* são, cada um 0, 1, 2 ou 3. Em algumas modalidades, *l* é 1 ou 2. Em algumas modalidades, *m* é 1 ou 2.

[020] Em outras modalidades, R₄ é arila_(C≤18) ou arila_(C≤18) substituída. Em algumas modalidades, R₄ é arila_(C≤18), tal como fenila, *o*-tolila, *p*-tolila, [1,1'-bifenil]-4-ila, 4-isopropilfenila, naftalen-1-ila, 4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-ila ou 2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-ila. Em outras modalidades, R₄ é arila_(C≤18) substituída, tal como 4-(trifluorometil)fenila, 4-cianofenil, 2-fluorofenila, 4-fluorofenila, 4-clorofenila, 3,4-diclorofenila, 4-metoxifenila, 4-(trifluorometoxi)fenila, 4-carboxifenila, 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-ila, 4'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-ila, 2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-ila, 3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-ila, 2'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-ila, 3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-ila, 4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-ila ou 5-(3-(hidroximetil)fenila. Em outras modalidades, R₄ é aralquila_(C≤18) ou aralquila_(C≤18) substituída. Em algumas modalidades, R₄ é aralquila_(C≤18), tal como benzila. Em outras modalidades, R₄ é -arenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12) ou -arenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12) substituída. Em algumas modalidades, R₄ é -arenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), tal como 4-morfolinofenila. Em outras modalidades, R₄ é heteroarila_(C≤18) ou heteroarila_(C≤18) substituída. Em algumas modalidades, R₄ é heteroarila_(C≤18), tal como piridin-4-ila, quinolin-4-ila, 5-metilpirindin-2-ila, 6-metilpirindin-3-ila, (piridin-3-il)fenila, (piridin-4-il)fenila, 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenila, 4-(pirimidin-4-il)fenila, 4-(pirimidin-5-il)fenila, 4-(piridin-3-il)fenila, 4-(piridin-4-il)fenila, 5-fenilpiridin-2-ila, [3,3'-bipiridin]-6-ila, 5-ciclopropilpiridin-2-ila, 6-fenilpiridin-3-ila, 4-(6-metilpiridazin-4-il)fenila, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ila, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ila, 4-metil-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ila, 1-fenilpiperidin-4-ila, 4-feniloxazol-2-ila, 4-(6-metilpiridazin-4-il)fenila, 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenila, 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenila, 4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenila, 4-(piridazin-3-il)fenila, 4-(5-metilpiridazin-3-il)fenila, 1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ila ou benzo[*d*]tiazol-2-ila. Em outras modalidades, R₄ é

heteroarila_(C≤18) substituída, tal como 2-fluoro-4-(piridin-3-il)fenila, 5-(trifluorometil)piridin-2-ila, 5-(3-fluorofenil)piridin-2-ila, 5-(4-fluorofenil)piridin-2-ila, 4-(2-(hidroximetil)piridina-4-il)fenila, 4-(2-(fluorometil)piridina-4-il)fenila, 5-(trifluorometil)benzo[*d*]oxazol-2-ila, 6-clorobenzo[*d*]tiazol-2-ila ou 4-(5-fluoropiridin-3-il)fenila.

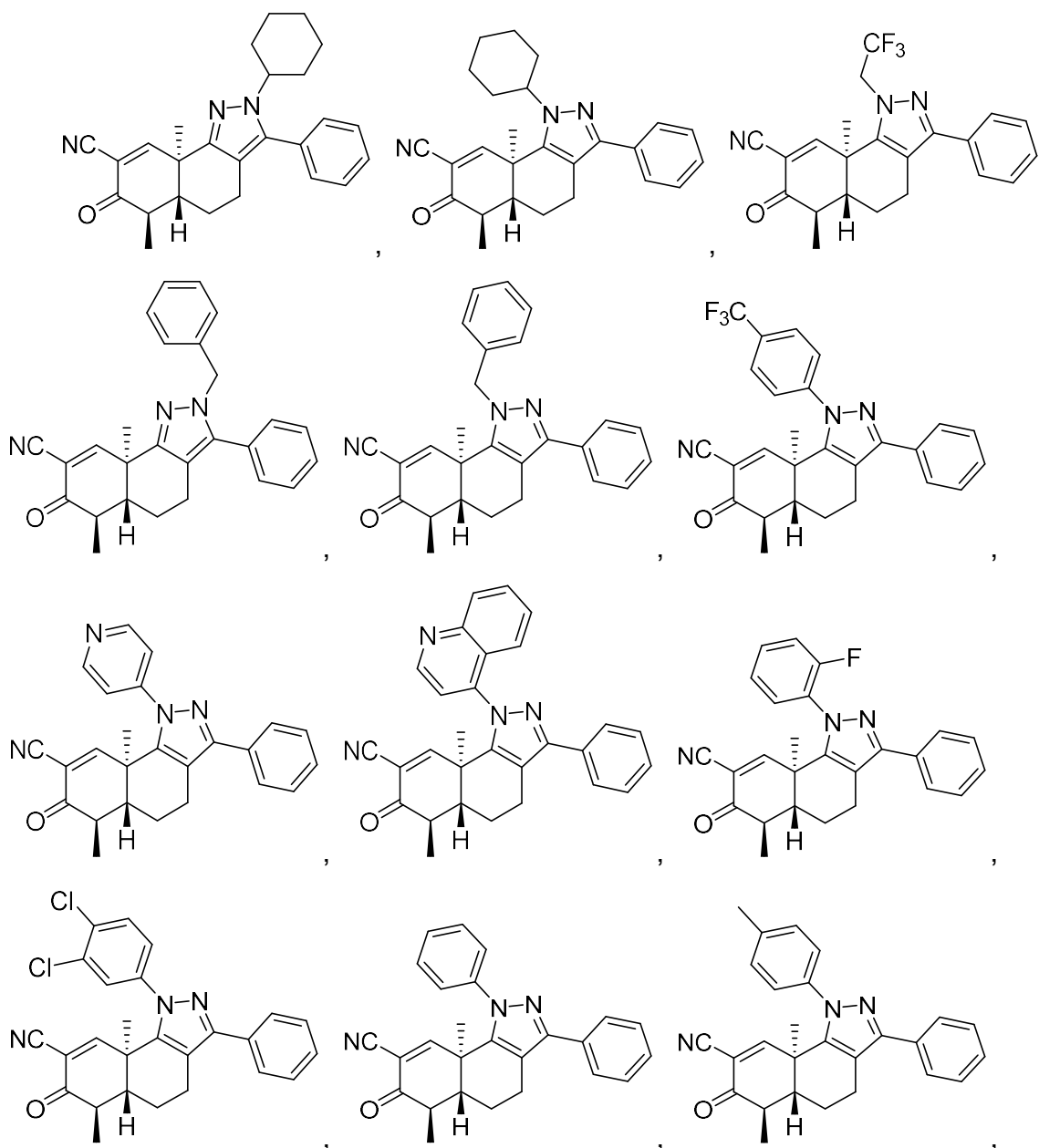
[021] Em algumas modalidades, R₅ é hidrogênio. Em outras modalidades, R₅ é alquila_(C≤12) ou alquila_(C≤12) substituída. Em algumas modalidades, R₅ é alquila_(C≤12), tal como metila. Em outras modalidades, R₅ é cicloalquila_(C≤12) ou cicloalquila_(C≤12) substituída. Em algumas modalidades, R₅ é cicloalquila_(C≤12), tal como ciclo-hexila. Em outras modalidades, R₅ é heterocicloalquila_(C≤12) ou heterocicloalquila_(C≤12) substituída. Em algumas modalidades, R₅ é heterocicloalquila_(C≤12), tal como tetra-hidro-2*H*-piran-4-ila. Em outras modalidades, R₅ é arila_(C≤18) ou arila_(C≤18) substituída. Em algumas modalidades, R₅ é arila_(C≤18), tal como fenila, *o*-tolila, *p*-tolila, [1,1'-bifenil]-4-ila, 4-isopropilfenila, naftalen-1-ila, [1,1'-bifenil]-3-ila ou 3-isopropilfenila. Em outras modalidades, R₅ é arila_(C≤18) substituída, tal como 4-clorofenila, 3,4-diclorofenila, 4-metoxifenila, 4-(trifluorometoxi)fenila, 3-bromofenila, 3-clorofenila, 4-(dimetilamino)fenila. Em outras modalidades, R₅ é aralquila_(C≤18) ou aralquila_(C≤18) substituída. Em algumas modalidades, R₅ é aralquila_(C≤18), tal como benzila. Em outras modalidades, R₅ é -arenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12) ou -arenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12) substituída. Em algumas modalidades, R₅ é -arenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), tal como 3-morfolinofenila. Em outras modalidades, R₅ é heteroarila_(C≤18) ou heteroarila_(C≤18) substituída. Em algumas modalidades, R₅ é heteroarila_(C≤18), tal como piridin-4-ila, quinolin-4-ila, quinolin-3-ila, quinolin-5-ila, 3-(piridin-4-il)fenila, 3-(pirimidin-5-il)fenila, 2-isopropilpirimidin-5-ila, 6-ciclopropilpiridin-3-ila, 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenila, 1-metil-1*H*-pirazol-4-ila, 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenila, 3-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenila ou 2-ciclopropilpiridin-4-ila. Em outras modalidades, R₅ é heteroarila_(C≤18) substituída, tal como 2-(trifluorometil)piridin-4-ila ou 3-(5-fluoropiridin-3-il)fenila. Em outras modalidades, R₅ é -heteroarenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12) ou -heteroarenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12) substituída. Em algumas modalidades, R₅ é -heteroarenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), tal como 2-morfolinopiridin-4-ila.

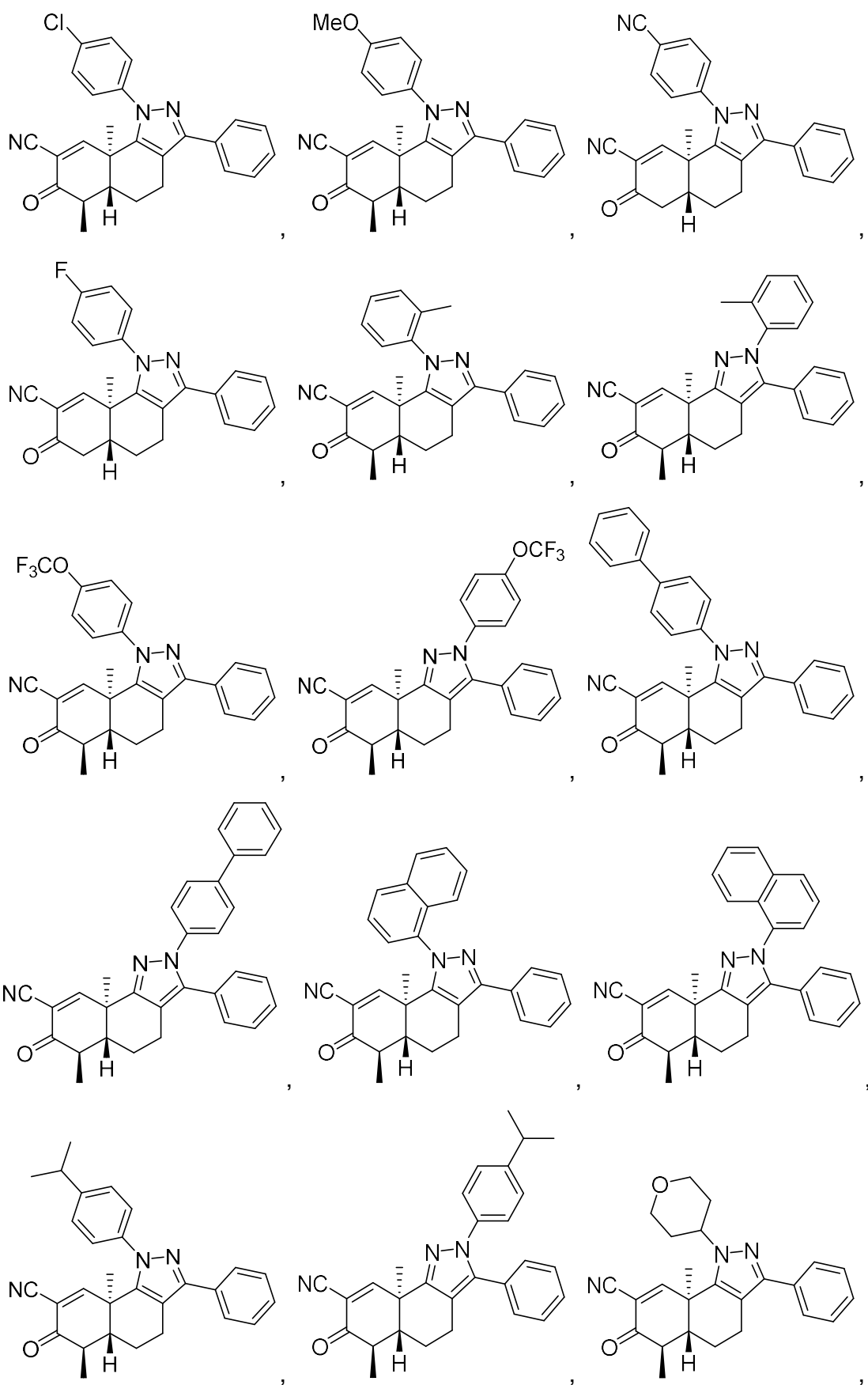
[022] Em algumas modalidades, R₆ é hidrogênio. Em outras modalidades, R₆

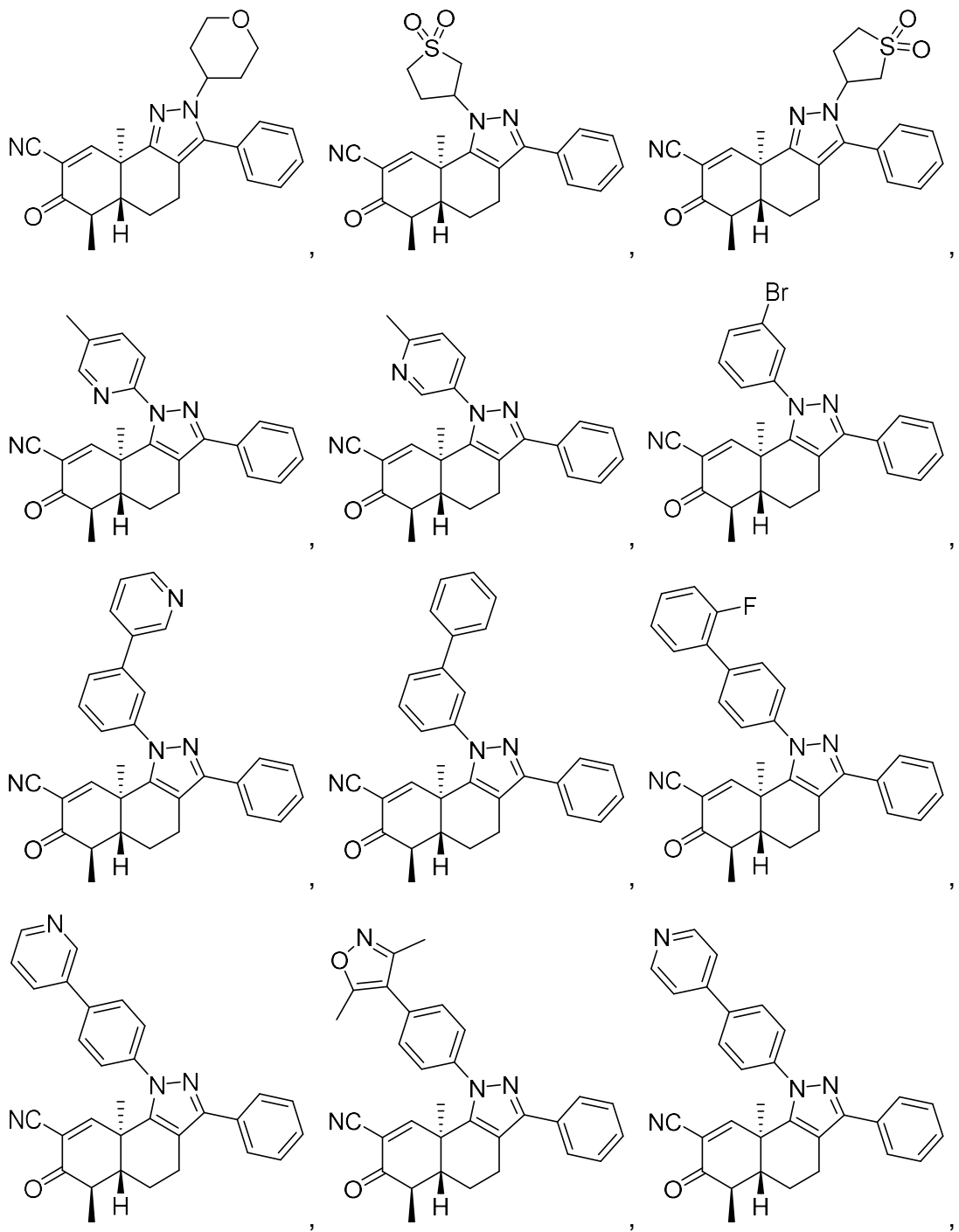
é amino. Em outras modalidades, R_6 é alquilamino $_{(C\leq 12)}$ ou alquilamino $_{(C\leq 12)}$ substituído. Em algumas modalidades, R_6 é alquilamino $_{(C\leq 12)}$, tal como metilamino. Em outras modalidades, R_6 é cicloalquilamino $_{(C\leq 12)}$ ou cicloalquilamino $_{(C\leq 12)}$ substituído. Em algumas modalidades, R_6 é cicloalquilamino $_{(C\leq 12)}$, tal como ciclobutilamino. Em outras modalidades, R_6 é alquil(cicloalquil)amino $_{(C\leq 12)}$ ou alquil(cicloalquil)amino $_{(C\leq 12)}$ substituído. Em algumas modalidades, R_6 é alquil(cicloalquil)amino $_{(C\leq 12)}$, tal como metil(ciclobutil)amino. Em outras modalidades, R_6 é arilamino $_{(C\leq 12)}$ ou arilamino $_{(C\leq 12)}$ substituído. Em algumas modalidades, R_6 é arilamino $_{(C\leq 12)}$, tal como fenilamino. Em outras modalidades, R_6 é alquila $_{(C\leq 12)}$ ou alquila $_{(C\leq 12)}$ substituída. Em algumas modalidades, R_6 é alquila $_{(C\leq 12)}$, tal como metila. Em outras modalidades, R_6 é alquila $_{(C\leq 12)}$ substituída, tal como 2-hidroxietila ou 2-metoxietila. Em outras modalidades, R_6 é acila $_{(C\leq 6)}$ ou acila $_{(C\leq 6)}$ substituída. Em algumas modalidades, R_6 é acila $_{(C\leq 6)}$, tal como $-C(O)CH_3$. Em outras modalidades, R_6 é cicloalquila $_{(C\leq 12)}$ ou cicloalquila $_{(C\leq 12)}$ substituída. Em algumas modalidades, R_6 é cicloalquila $_{(C\leq 12)}$, tal como ciclopropila ou ciclo-hexila. Em outras modalidades, R_6 é $-alcanodi-il_{(C\leq 18)}$ -cicloalquila $_{(C\leq 18)}$ ou $-alcanodi-il_{(C\leq 18)}$ -cicloalquila $_{(C\leq 18)}$ substituída. Em algumas modalidades, R_6 é $-alcanodi-il_{(C\leq 18)}$ -cicloalquila $_{(C\leq 18)}$, tal como ciclobutilmetila. Em outras modalidades, R_6 é arila $_{(C\leq 18)}$ ou arila $_{(C\leq 18)}$ substituída. Em algumas modalidades, R_6 é arila $_{(C\leq 18)}$, tal como fenila, *o*-tolila, *p*-tolila ou 3-isopropilfenila. Em outras modalidades, R_6 é arila $_{(C\leq 18)}$ substituída, tal como 2-fluorofenila, 4-fluorofenila, 4-(hidroximetil)fenila, 3-fluorofenila ou 4-(fluorometil)fenila. Em outras modalidades, R_6 é aralquila $_{(C\leq 18)}$ ou aralquila $_{(C\leq 18)}$ substituída. Em algumas modalidades, R_6 é aralquila $_{(C\leq 18)}$, tal como benzila. Em outras modalidades, R_6 é aralquila $_{(C\leq 18)}$ substituída, tal como 2-fluorobenzila, 4-fluorobenzila ou 4-clorobenzila. Em outras modalidades, R_6 é $-arenodi-il_{(C\leq 18)}$ -heterocicloalquila $_{(C\leq 12)}$ ou $-arenodi-il_{(C\leq 18)}$ -heterocicloalquila $_{(C\leq 12)}$ substituída. Em algumas modalidades, R_6 é $-arenodi-il_{(C\leq 18)}$ -heterocicloalquila $_{(C\leq 12)}$, tal como 4-morfolinofenila. Em outras modalidades, R_6 é heteroarila $_{(C\leq 18)}$ ou heteroarila $_{(C\leq 18)}$ substituída. Em algumas modalidades, R_6 é heteroarila $_{(C\leq 18)}$, tal como piridin-2-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, 2-metil-2*H*-tetrazol-5-ila, 1-metil-1*H*-pirazol-4-ila, pirimidin-4-ila, pirimidin-5-ila, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenila, piridin-2-ilmetila, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ila ou 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ila. Em outras modalidades, R_6 é heteroaralquila $_{(C\leq 18)}$ ou heteroaralquila $_{(C\leq 18)}$. Em algumas

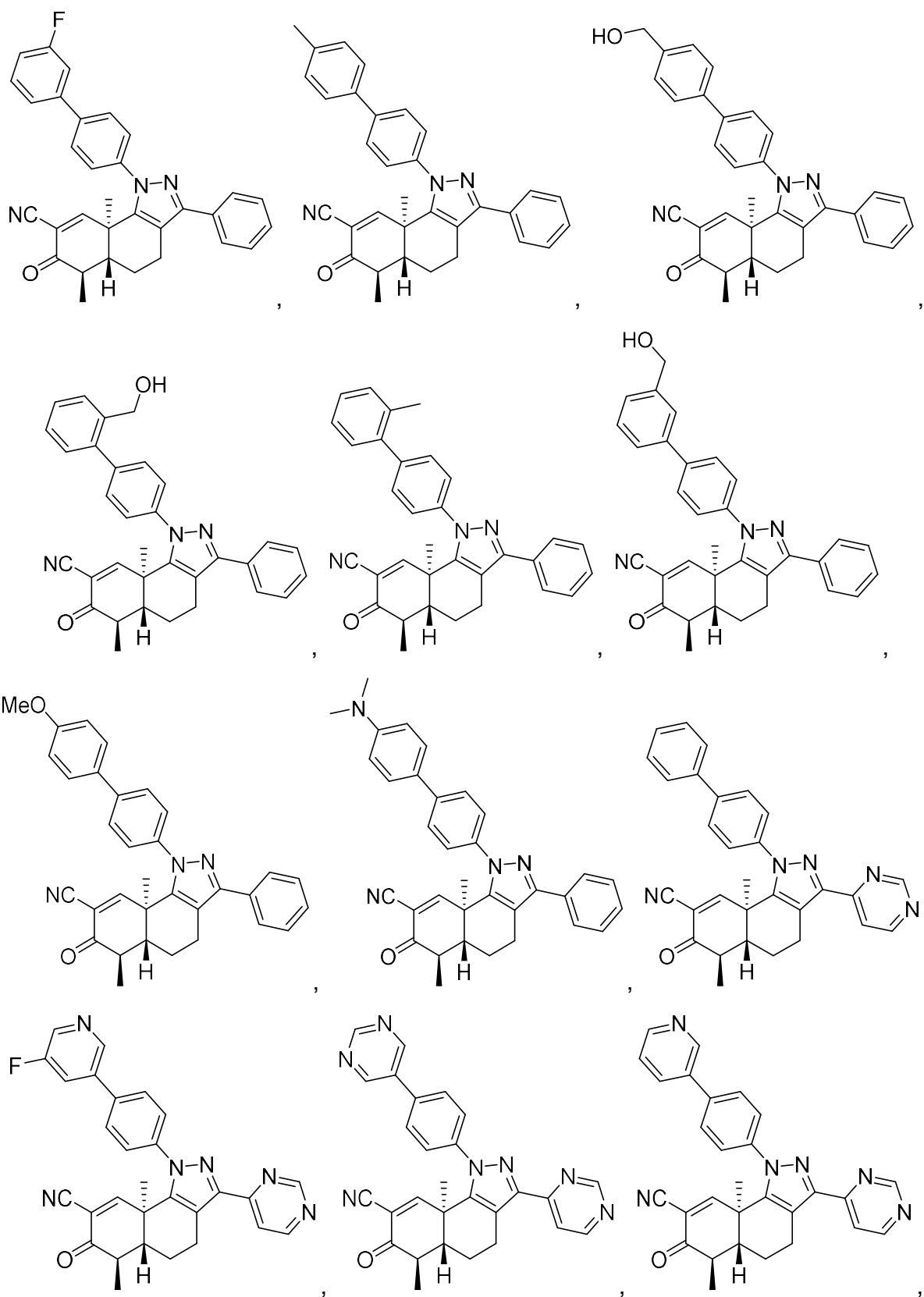
modalidades, R_6 é heteroaralquila $_{(C\leq 18)}$, tal como 2-piridinilmetila ou 4-piridinilmetila. Em outras modalidades, R_6 é -alcanodi-il $_{(C\leq 18)}$ -aralcóxi $_{(C\leq 18)}$ ou -alcanodi-il $_{(C\leq 18)}$ -aralcóxi $_{(C\leq 18)}$ substituído. Em algumas modalidades, R_6 é -alcanodi-il $_{(C\leq 18)}$ -aralcóxi $_{(C\leq 18)}$, tal como 2-(benziloxi)etila.

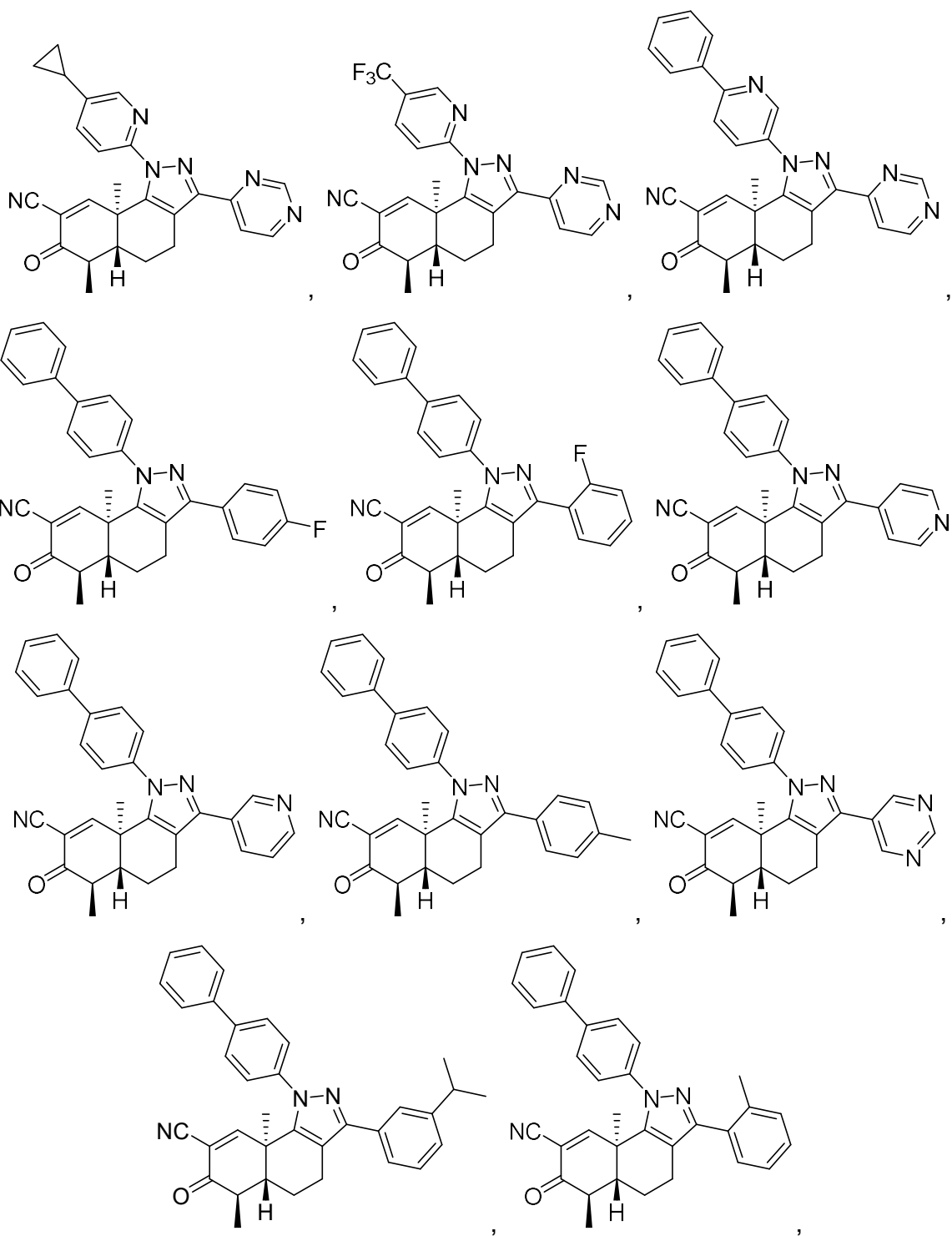
[023] Em algumas modalidades, os compostos são, ainda, definidos como:

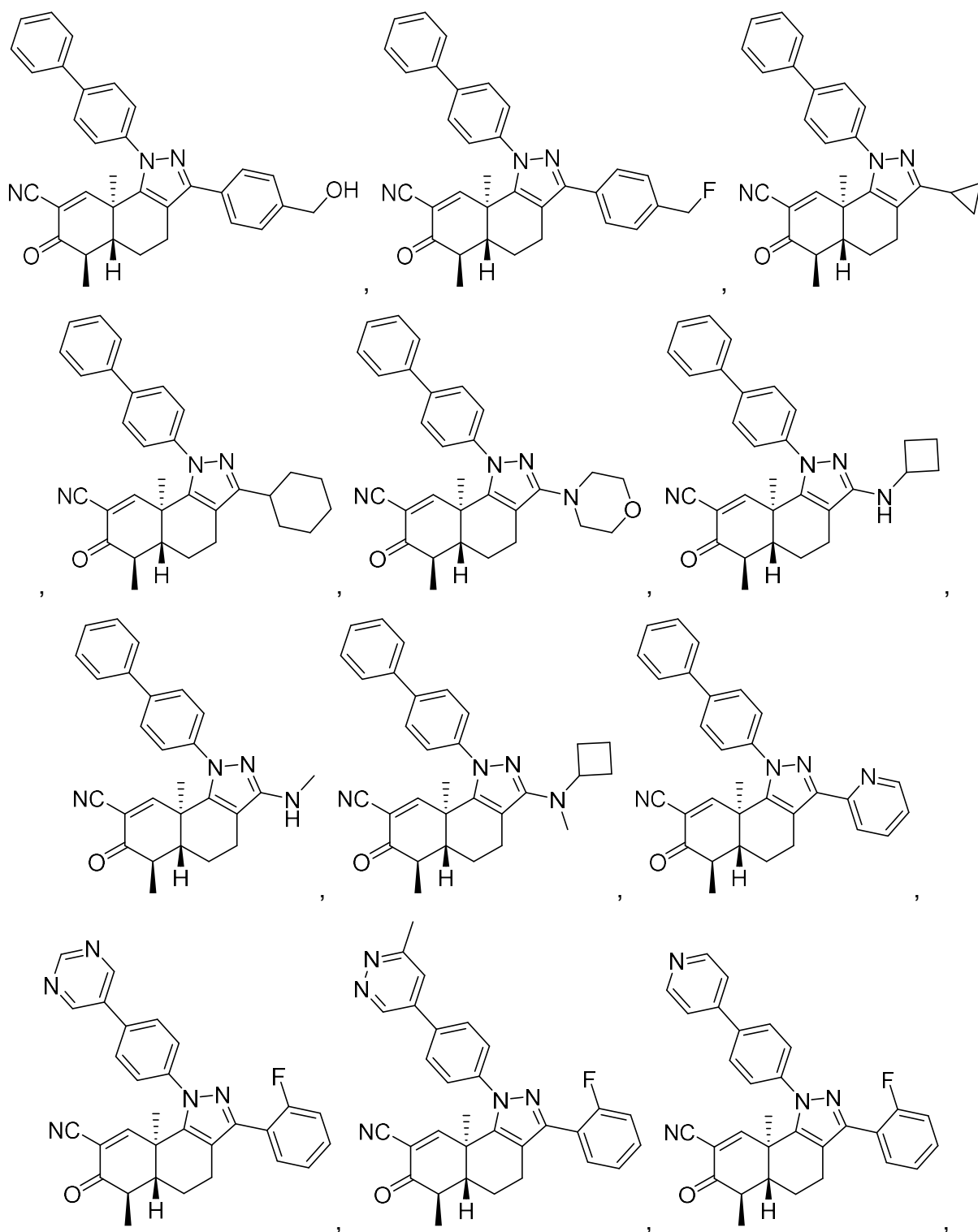


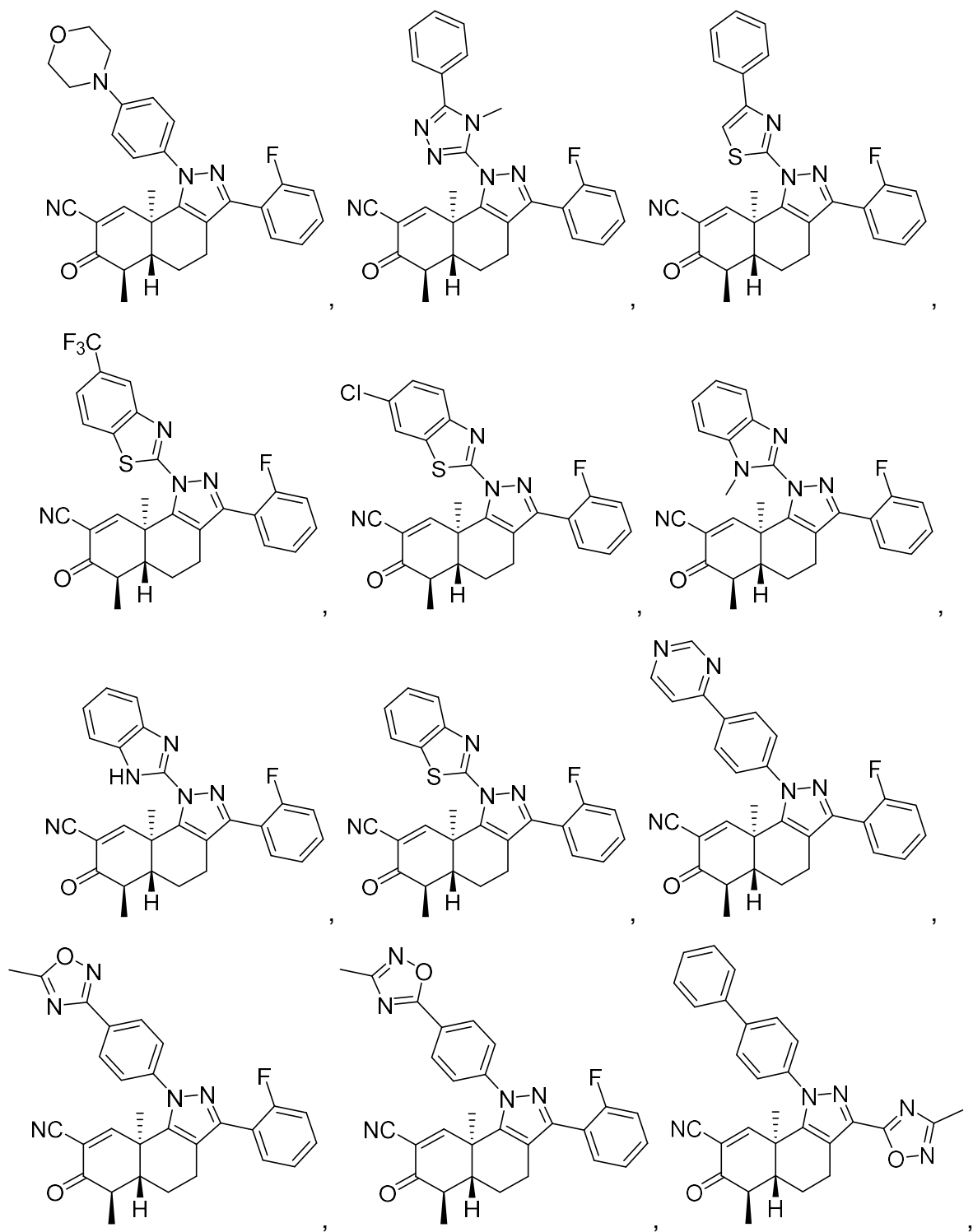


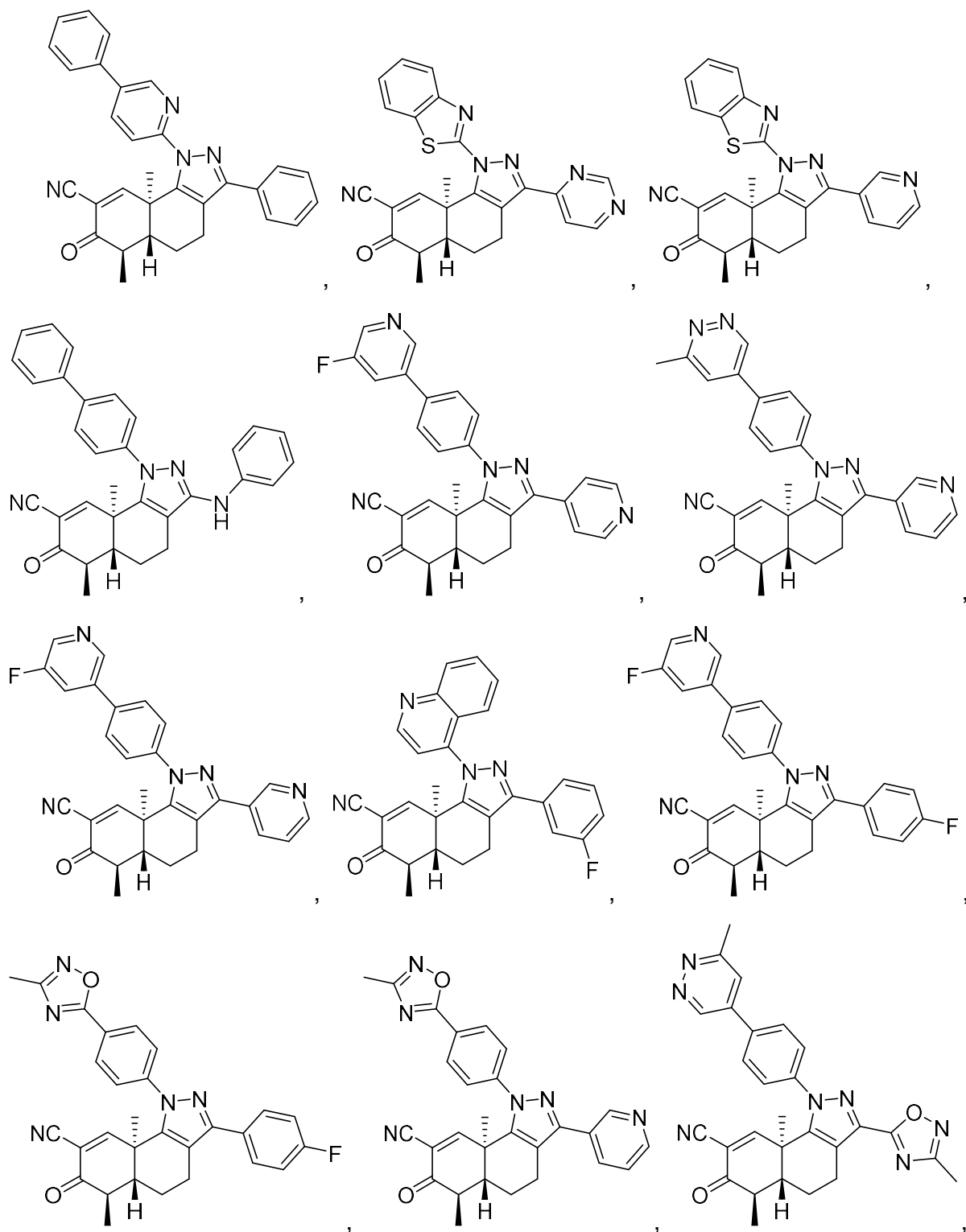


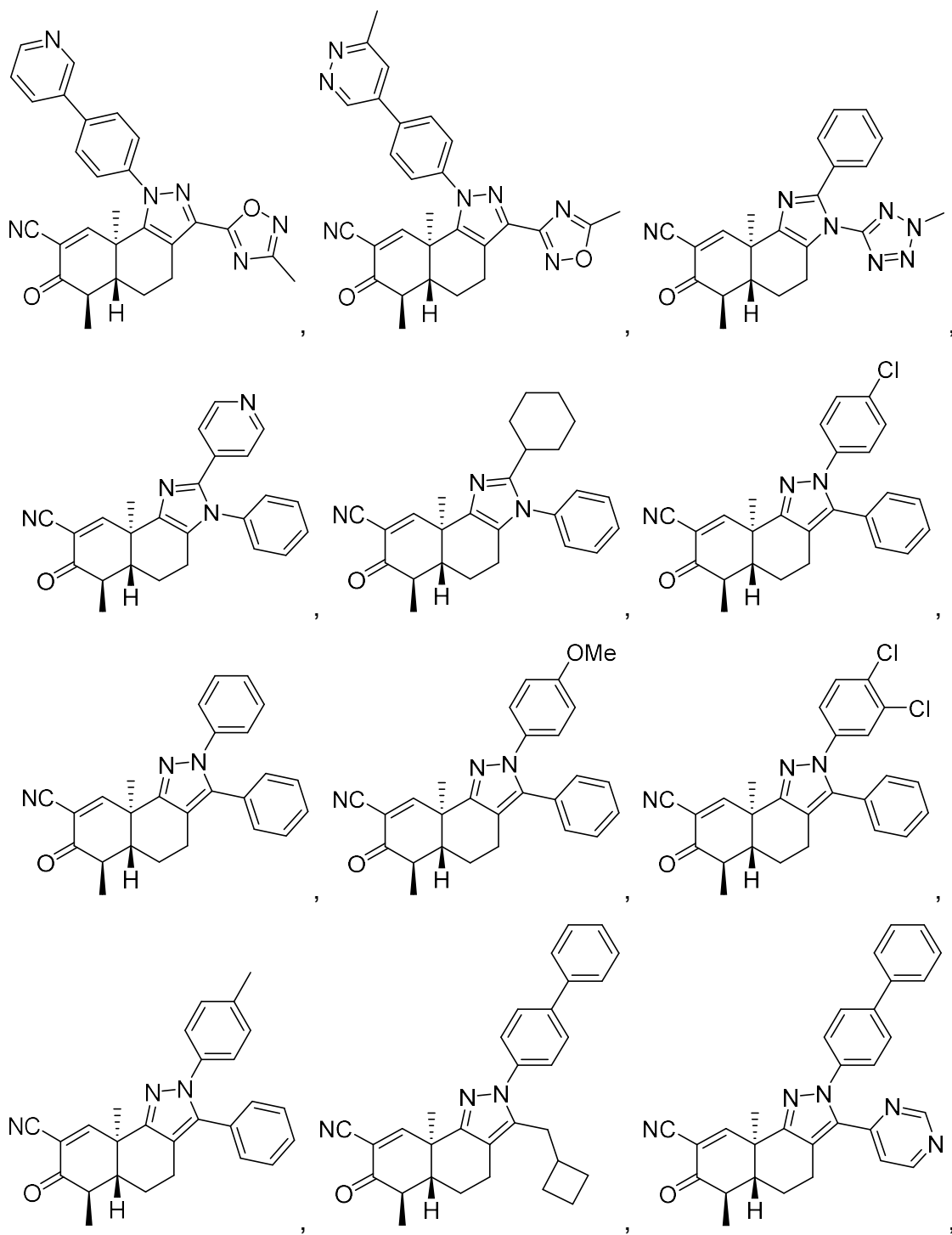


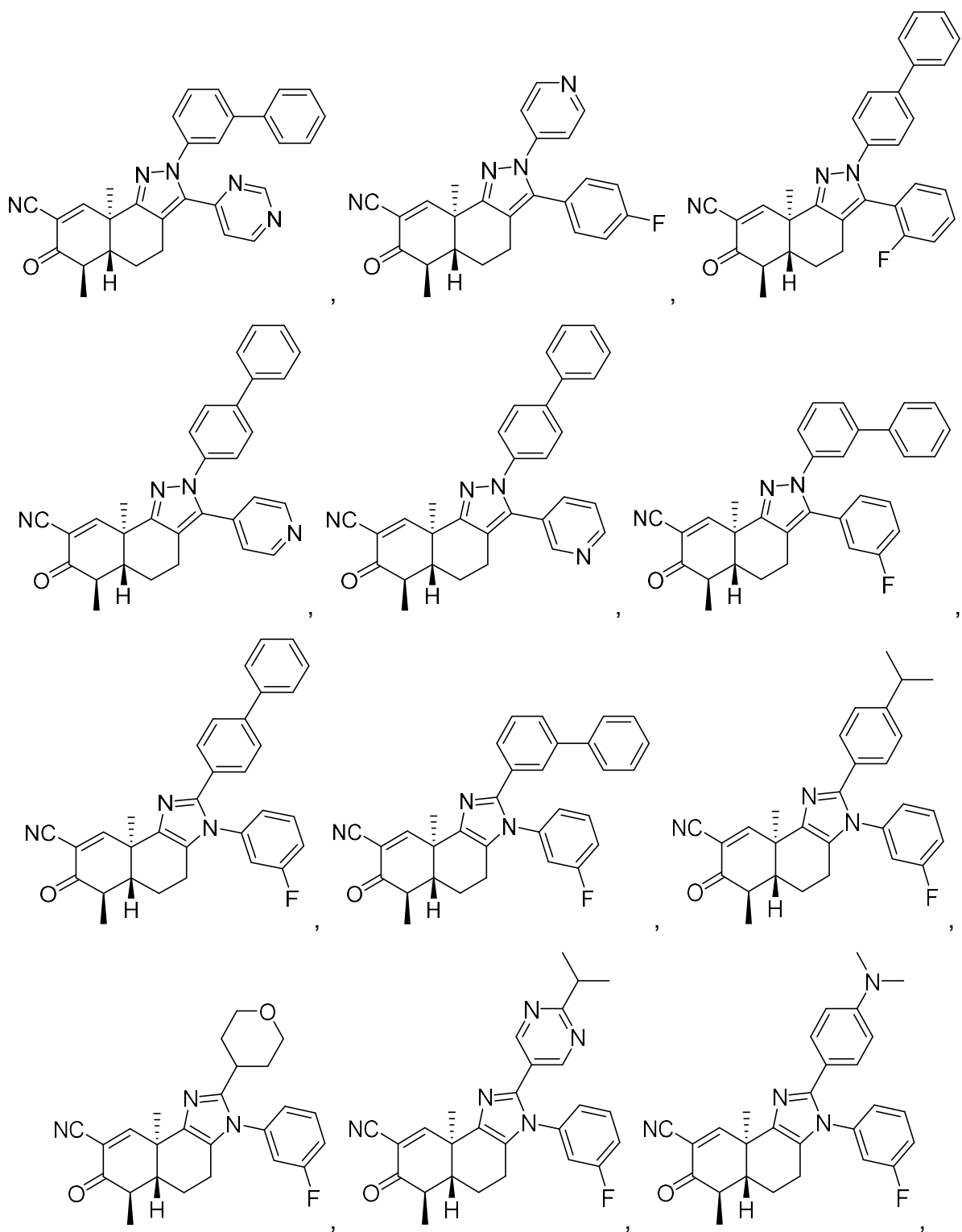


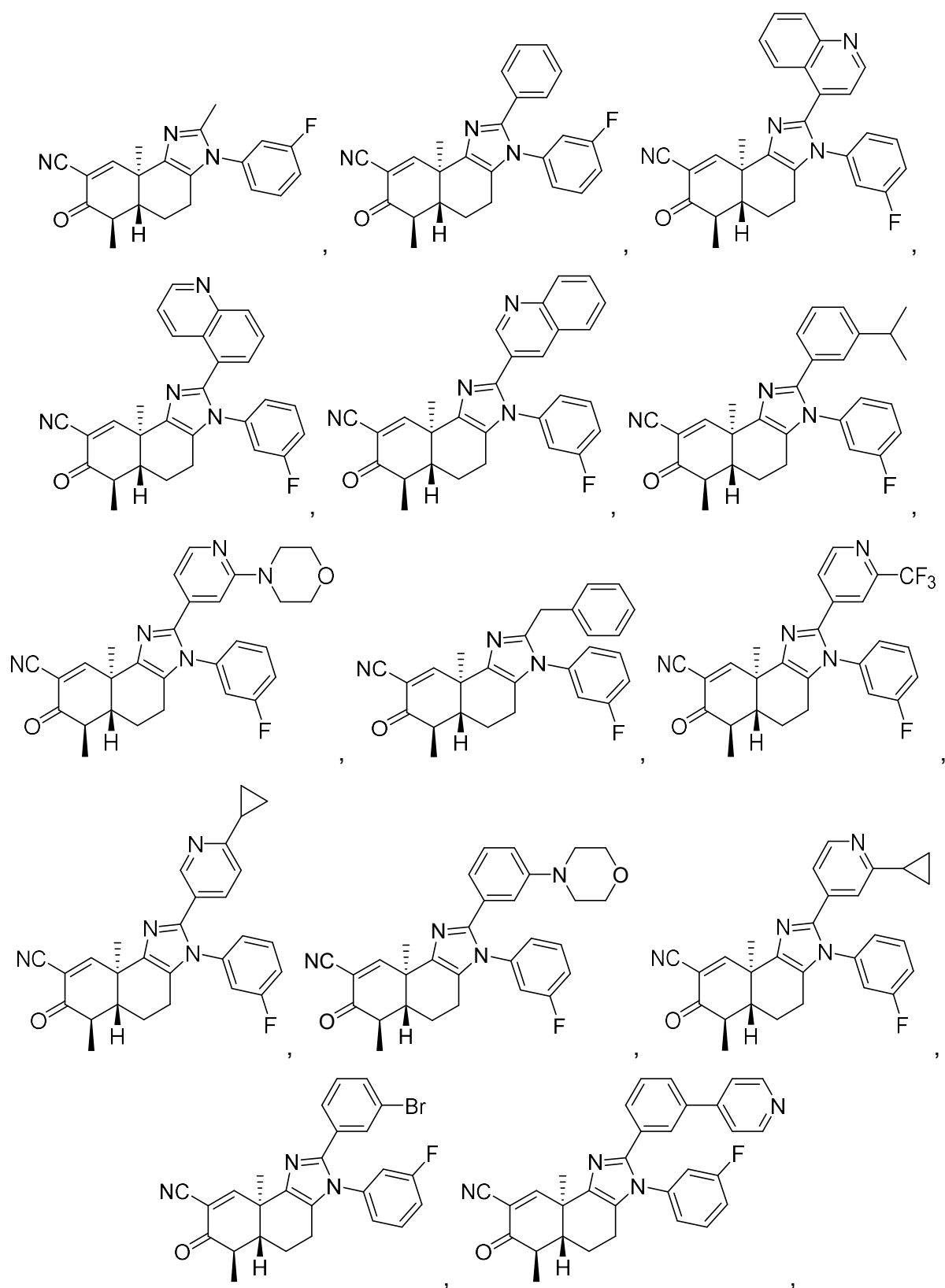


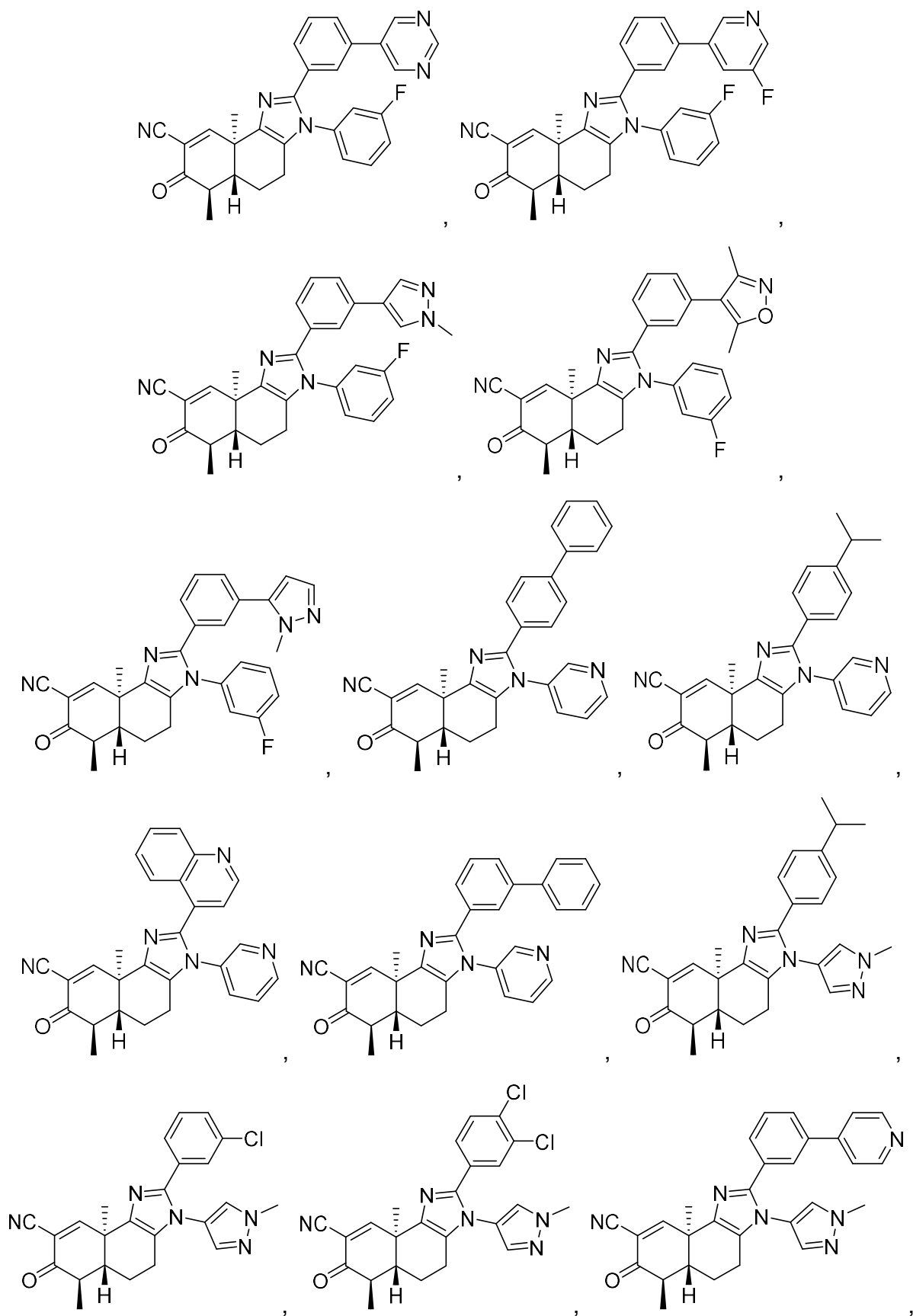


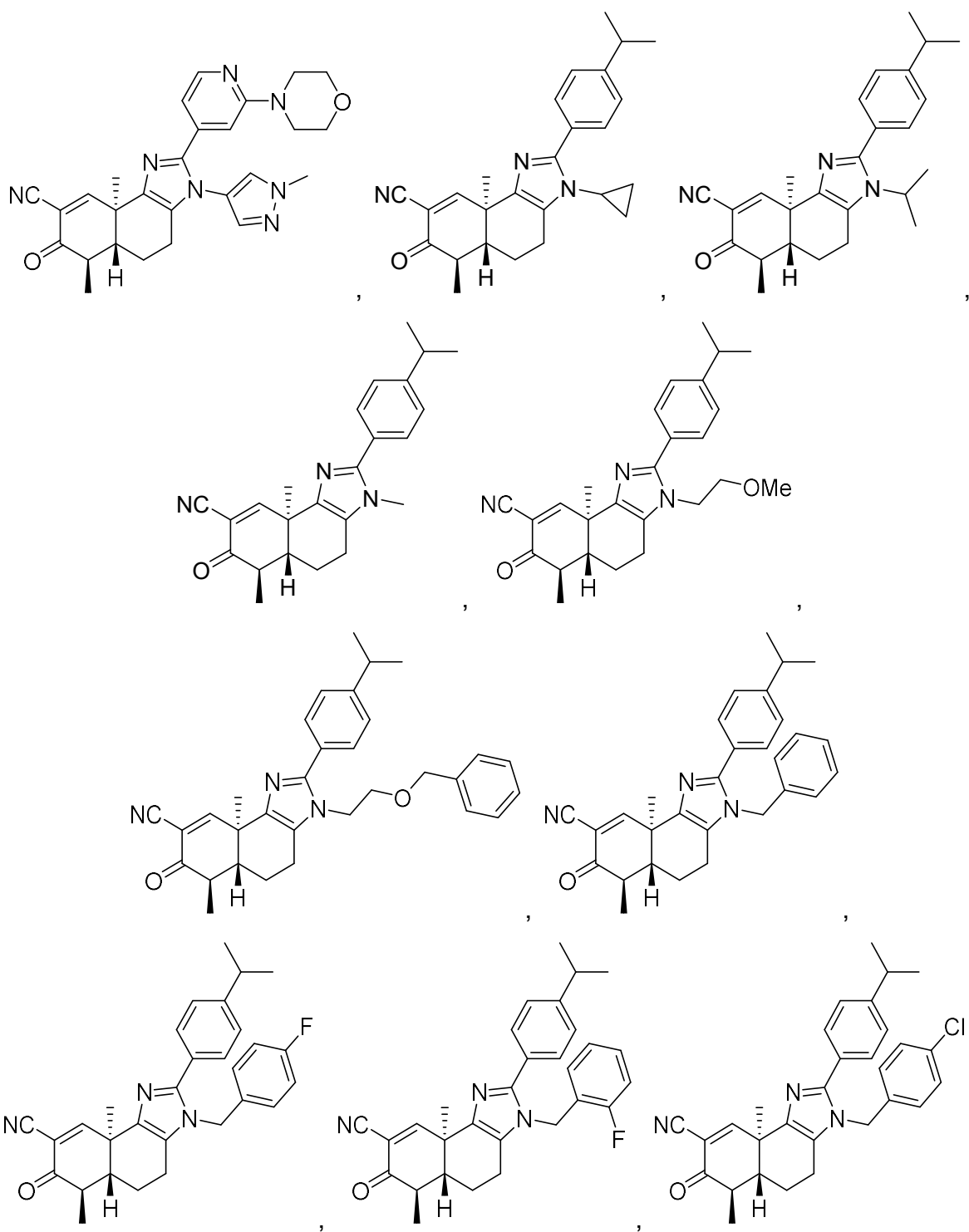


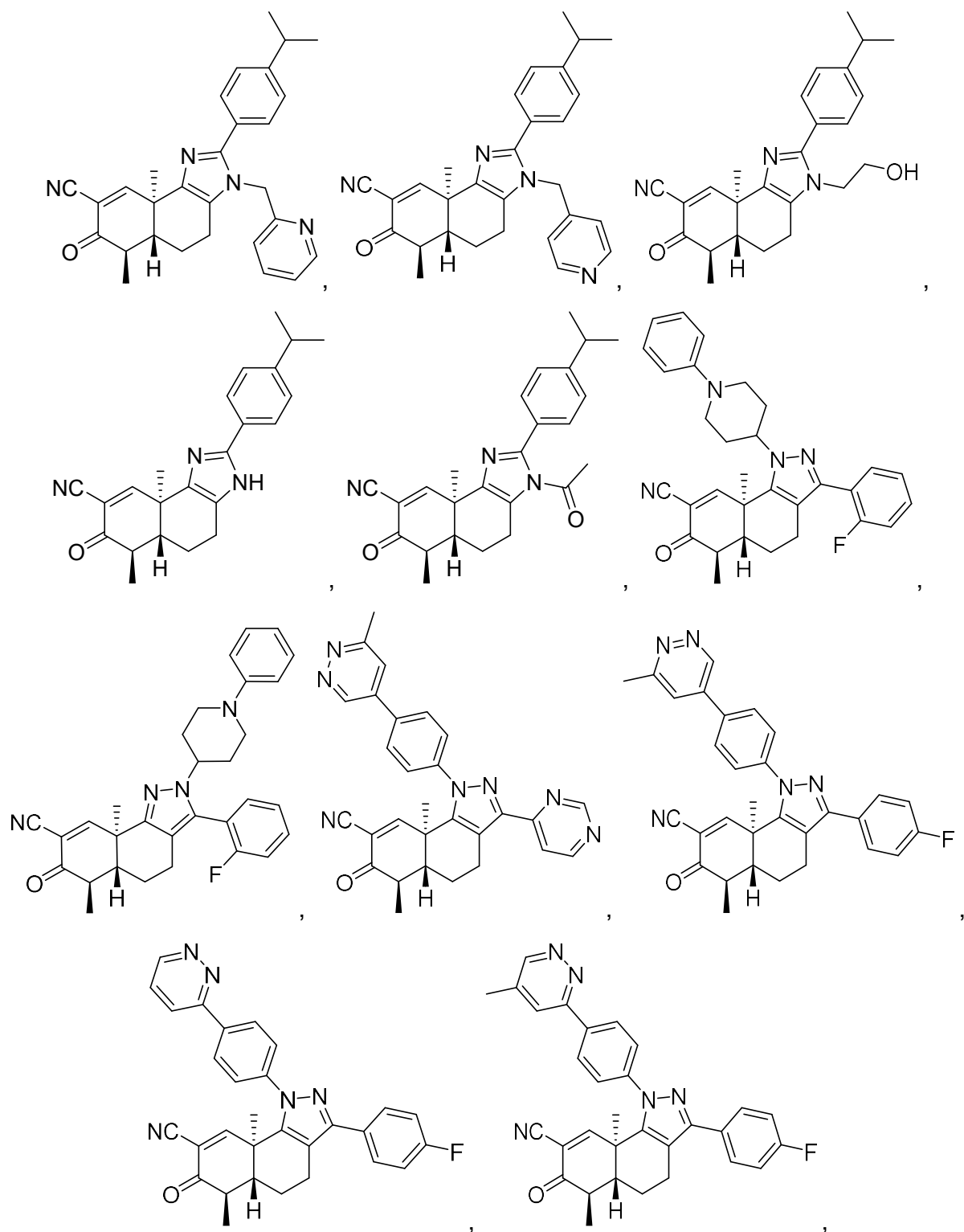


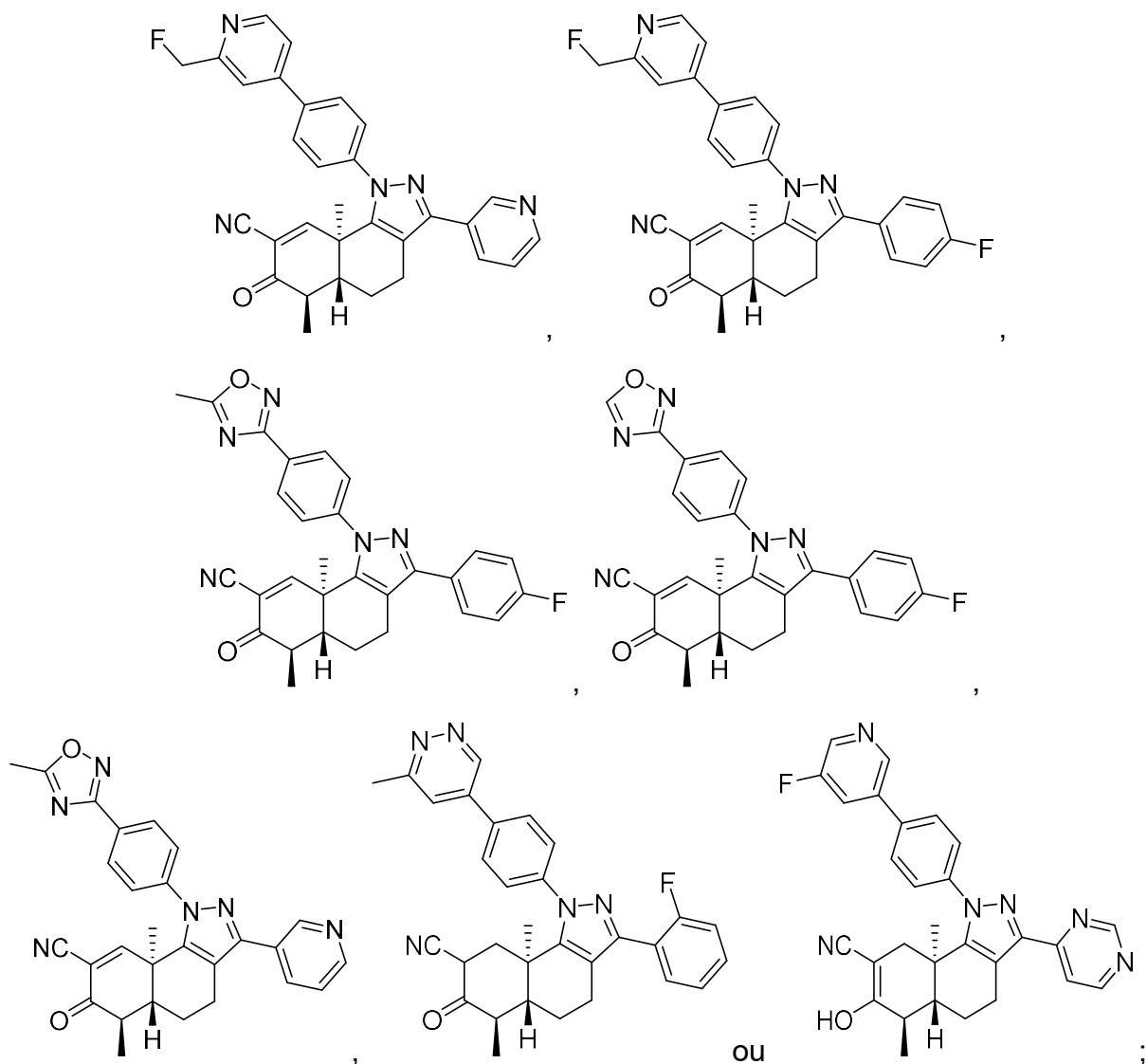






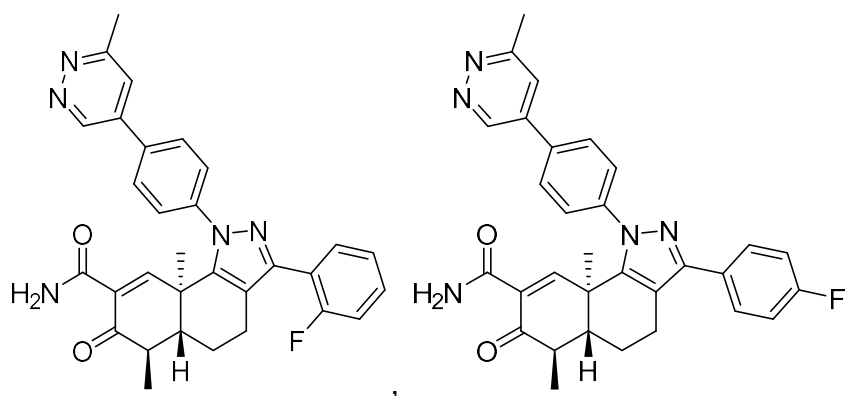


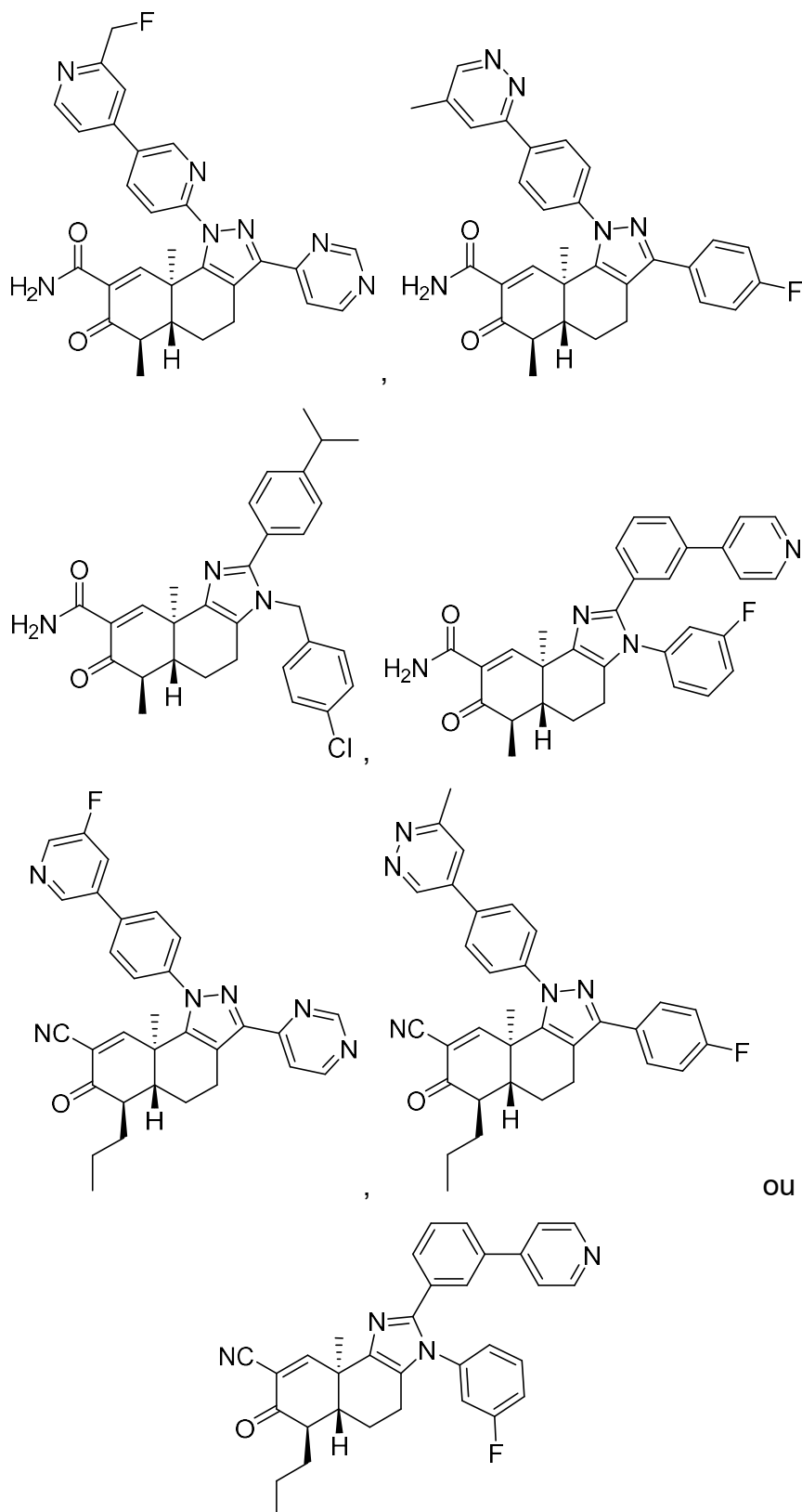




[024] ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer uma das fórmulas acima.

[025] Em algumas modalidades, os compostos podem ser, ainda, definidos como:





ou um sal farmacêuticamente aceitável de qualquer uma das fórmulas acima.

[026] Em alguns aspectos, a presente divulgação fornece compostos da

fórmula:

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-ciclo-hexil-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-ciclo-hexil-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-benzil-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-benzil-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(piridin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(quinolin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(3,4-diclorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-1,3-difenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(*p*-tolil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-clorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-metoxifenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,9a*S*)-1-(4-cianofenil)-9a-metil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,9a*S*)-1-(4-fluorofenil)-9a-metil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-

1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(*o*-tolil)-4,5,5*a*,6,7,9*a*-hexa-hidro-

1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-3-fenil-2-(*o*-tolil)-4,5,5*a*,6,7,9*a*-hexa-hidro-

2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-

4,5,5*a*,6,7,9*a*-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-3-fenil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-

4,5,5*a*,6,7,9*a*-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5*a*,6,7,9*a*-

hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5*a*,6,7,9*a*-

hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-6,9*a*-dimetil-1-(naftalen-1-il)-7-oxo-3-fenil-4,5,5*a*,6,7,9*a*-hexa-

hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-6,9*a*-dimetil-2-(naftalen-1-il)-7-oxo-3-fenil-4,5,5*a*,6,7,9*a*-hexa-

hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-1-(4-isopropilfenil)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5*a*,6,7,9*a*-

hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-2-(4-isopropilfenil)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5*a*,6,7,9*a*-

hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-

4,5,5*a*,6,7,9*a*-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-3-fenil-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-

4,5,5*a*,6,7,9*a*-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-1-(1,1-dioxidotetra-hidrotiofen-3-il)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-3-fenil-

4,5,5*a*,6,7,9*a*-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-2-(1,1-dioxidotetra-hidrotiofen-3-il)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-3-fenil-

4,5,5*a*,6,7,9*a*-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-6,9*a*-dimetil-1-(5-metilpiridin-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,5,5*a*,6,7,9*a*-

hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-6,9*a*-dimetil-1-(6-metilpiridin-3-il)-7-oxo-3-fenil-4,5,5*a*,6,7,9*a*-

hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-1-(3-bromofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-1-([1,1'-bifenil]-3-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-1-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(4-(piridin-3-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-1-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(4-(piridin-4-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-1-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-6,9a-dimetil-1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-1-(4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-1-(2'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-6,9a-dimetil-1-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-1-(3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-1-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-1-(4'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[g]indazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[g]indazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-1-(4-(pirimidin-5-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[g]indazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(4-(piridin-3-il)fenil)-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[g]indazol-8-carbonitrila;
 ácido 4-((5a*R*,6*R*,9a*S*)-8-ciano-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[g]indazol-1-il)benzoico;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(2-fluoro-4-(piridin-3-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[g]indazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(fluorometil)piridin-4-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[g]indazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[g]indazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[g]indazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([3,3'-bipiridin]-6-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[g]indazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[g]indazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(5-fenilpiridin-2-il)-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[g]indazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(3-(hidroximetil)fenil)piridin-2-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[g]indazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(3-(fluorometil)fenil)piridin-2-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[g]indazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[g]indazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[g]indazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(6-fenilpiridin-3-il)-3-(pirimidin-4-il)-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-4-il)-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(*p*-tolil)-4,5,5a,6,7,9a-

hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-5-il)-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(3-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(*o*-tolil)-4,5,5a,6,7,9a-

hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(4-(hidroximetil)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(4-(fluorometil)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-ciclopropil-6,9a-dimetil-7-oxo-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-ciclo-hexil-6,9a-dimetil-7-oxo-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-3-morfolino-7-oxo-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(ciclobutilamino)-6,9a-dimetil-7-oxo-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-3-(metilamino)-7-oxo-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(ciclobutil(metil)amino)-6,9a-dimetil-7-

oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-2-il)-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(4-(pirimidin-5-il)fenil)-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-7-

oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(4-(piridin-4-il)fenil)-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-morfolinofenil)-7-oxo-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-metil-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-

3-il)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(4-feniltiazol-2-il)-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(5-

(trifluorometil)benzo[*d*]tiazol-2-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(6-clorobenzo[*d*]tiazol-2-il)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-

oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-

il)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-

oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(4-(pirimidin-4-il)fenil)-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-

il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-

il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(5-fenilpiridin-2-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(fenilamino)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-1-(4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(quinolin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-fluorofenil)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7-oxo-1-(4-(piridin-3-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-7-oxo-2-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-2-(piridin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-ciclo-hexil-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-clorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-2,3-difenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-metoxifenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-2-(*p*-tolil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(ciclobutilmetil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-3-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(piridin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-3-il)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-3-il)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-2-(2-isopropilpirimidin-5-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-2,6,9a-trimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(quinolin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(quinolin-5-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(quinolin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-2-(3-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-2-(2-morfolinopiridin-4-il)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-benzil-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-2-(3-morfolinofenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3-bromofenil)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(3-(piridin-4-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-2-(3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-2-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-2-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(quinolin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-3-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3-clorofenil)-6,9a-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-6,9a-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-oxo-2-(3-(piridin-4-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-morfolinopiridin-4-il)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-ciclopropil-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-isopropil-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-isopropilfenil)-3,6,9a-trimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-isopropilfenil)-3-(2-metoxietil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-(benziloxi)etil)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-benzil-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-fluorobenzil)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorobenzil)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-clorobenzil)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-4-ilmetil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-hidroxietil)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-acetil-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(1-fenilpiperidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(1-fenilpiperidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-1-(4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(4-(piridazin-3-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(5-metilpiridazin-3-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(fluorometil)piridin-4-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(fluorometil)piridin-4-il)fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,8,9,9a-octa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila; ou

(5a*R*,6*R*,9a*R*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,8,9,9a-octa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[027] Em ainda outro aspecto, a presente divulgação fornece composições farmacêuticas que compreendem:

(A) um composto descrito no presente documento ou mostrado acima;

e

(B) um excipiente.

[028] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é formulada para administração: por via oral, por via intra-adiposa, por via intra-arterial, por via intra-articular, por via intracraniana, por via intradérmica, por via intralesional, por via intramuscular, por via intranasal, por via intraocular, por via intrapericardial, por via intraperitoneal, por via intrapleural, por via intraprostática, por via intrarectal, por via intratecal, por via intratraqueal, por via intratumoral, por via intraumbilical, por via intravaginal, por via intravenosa, por via intravesicular, por via intravítrea, por via lipossômica, por via local, por via mucosal, por via parenteral, por via retal, por via subconjuntival, por via subcutânea, por via sublingual, por via tópica, por via transbucal, por via transdérmica, por via vaginal, em cremes, em composições lipídicas, via um cateter, via uma lavagem, via infusão contínua, via infusão, via inalação, via injeção, via distribuição local ou via perfusão localizada. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é formulada para administração oral. Em outras modalidades, a composição farmacêutica é formulada para administração via injeção. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é formulada para administração intra-arterial, administração intramuscular, administração intraperitoneal ou administração intravenosa. Em outras modalidades, a composição farmacêutica é formulada para administração por via tópica. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é formulada para administração tópica à pele ou aos olhos. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é formulada como uma dose unitária.

[029] Em ainda outro aspecto, a presente divulgação fornece métodos para tratar ou prevenir uma doença ou distúrbio num paciente que necessita dos mesmos, que compreendem administrar ao paciente uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto ou composição descrita no presente documento. Em algumas modalidades, o paciente é um mamífero, tal como um ser humano. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio está associada à produção aumentada de citocina IL-17. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio está associada à angiogênese desregulada.

[030] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é uma doença autoimune, rejeição a órgão, asma, câncer, um distúrbio neurológico, um distúrbio psiquiátrico, um distúrbio neuropsiquiátrico, síndrome de dor crônica, uma afecção

inflamatória, um distúrbio retinal ou uma doença cardiovascular. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é câncer. Em outras modalidades, a doença autoimune é psoríase, esclerose múltipla, escleroderma, artrite reumatoide, lúpus, artrite psoriática, espondilite anquilosante, síndrome de Sjögren, vitiligo, uveíte, síndrome do olho seco, esclerose sistêmica, diabetes tipo 1, miastenia grave e doença inflamatória intestinal. Em outras modalidades, a doença cardiovascular é vasculite, aterosclerose, infarto do miocárdio, miocardite, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar ou derrame. Em outras modalidades, o distúrbio neurológico é epilepsia, esclerose múltipla, lesão da medula espinhal, síndrome de Guillain-Barre ou outro distúrbio neurológico que envolve sinalização inflamatória desregulada ou estresse oxidativo. Em outras modalidades, o distúrbio neurodegenerativo é doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica ou doença de Huntington. Em outras modalidades, a afecção inflamatória é pancreatite, hepatite, fibrose pulmonar, fibrose cística, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, dermatite, gastrite, esofagite, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal, nefrite, perda de massa muscular ou osteoartrite. Em outras modalidades, a síndrome de dor crônica é fibromialgia ou dor neuropática. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é uma resposta inflamatória grave a um patógeno, tal como de encefalite, meningite, *H. pylori*, *Toxoplasma gondii* ou *Leishmania spp.* Em outras modalidades, a doença ou distúrbio é obesidade ou uma afecção associada à obesidade. Em algumas modalidades, a afecção associada à obesidade é resistência à insulina ou doença hepática gordurosa. Em algumas modalidades, o distúrbio retinal é degeneração macular ou outro distúrbio da retina.

[031] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio está associado à inflamação. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio associado à inflamação é obesidade, diabetes tipo 2 ou uma complicação de diabetes tipo 1 ou tipo 2. Em algumas modalidades, a complicação de diabetes tipo 1 ou tipo 2 é neuropatia, função renal reduzida ou doença renal crônica, retinopatia, úlceras diabéticas ou doença cardiovascular. Em outras modalidades, a doença ou distúrbio associado à inflamação é doença renal crônica. Em algumas modalidades, a doença renal crônica é hereditária. Em outras modalidades, a doença renal crônica se deve a uma causa não hereditária. Em algumas modalidades, o método compreende administrar o composto

uma vez. Em outras modalidades, o método compreende administrar o composto duas ou mais vezes.

[032] Outros objetivos, recursos e vantagens da presente divulgação se tornarão aparentes a partir da seguinte descrição detalhada. Deve ser entendido, no entanto, que a descrição detalhada e os exemplos específicos, embora indicando modalidades específicas da invenção, são dados a título de ilustração apenas, já que várias mudanças e modificações dentro da essência e do escopo da invenção se tornarão aparentes àqueles versados na técnica a partir desta descrição detalhada. Observa-se que simplesmente devido ao fato de que um composto particular é atribuído a uma fórmula genérica particular não significa que o mesmo não possa pertencer também à outra fórmula genérica.

DESCRIÇÃO DE MODALIDADES ILUSTRATIVAS

[033] São divulgados no presente documento novos compostos e composições que podem ser usados para inibir a atividade do receptor nuclear ROR γ e/ou IL-17 e, assim, são úteis no tratamento de uma ampla variedade de diferentes indicações, tal como doença autoimune, doenças metabólicas, câncer e infecções. Em algumas modalidades, estes compostos são usados para modular a expressão de um ou mais compostos a jusante, tal como interleucina-17 (IL-17).

I. COMPOSTOS E MÉTODOS SINTÉTICOS

[034] Os compostos da presente invenção (também denominados “compostos da presente divulgação”) são mostrados, por exemplo, acima, na seção de sumário da invenção, e nas reivindicações abaixo. Os mesmos podem ser produzidos usando os métodos sintéticos descritos na seção de Exemplos. Estes métodos podem ser adicionalmente modificados e otimizados usando os princípios e técnicas da química orgânica conforme aplicado por uma pessoa versada na técnica. Tais princípios e técnicas são ensinados, por exemplo, em Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (2013), que é incorporado ao presente documento a título de referência. Além disto, os métodos sintéticos podem ser adicionalmente modificados e otimizados para produção preparativa, piloto ou em larga escala, em lote ou contínua, usando os princípios e técnicas de química de processo conforme aplicado por uma pessoa versada na técnica. Tais princípios e técnicas são ensinados, por exemplo, em Anderson, *Practical Process Research &*

Development - A Guide for Organic Chemists (2012), que é incorporado ao presente documento a título de referência.

[035] Todos os compostos da presente invenção podem, em algumas modalidades, ser usados para a prevenção e tratamento de uma ou mais doenças ou distúrbios discutidos no presente documento ou de outro modo. Em algumas modalidades, um ou mais dos compostos caracterizados ou exemplificados no presente documento como um intermediário, um metabólito e/ou pró-fármaco, também pode, entretanto, ser útil para a prevenção e tratamento de uma ou mais doenças ou distúrbios. Deste modo, a não ser que explicitamente determinado ao contrário, todos os compostos da presente invenção são considerados “compostos ativos” e “compostos terapêuticos” que são contemplados para uso como ingredientes farmacêuticos ativos (APIs). A adequação real para uso humano ou veterinário é normalmente determinada usando uma combinação de protocolos de ensaios clínicos e procedimentos regulatórios, tais como aqueles administrados pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA). Nos Estados Unidos, a FDA é responsável por proteger a saúde pública garantindo a segurança, eficácia, qualidade e segurança de fármacos humanos e veterinários, vacinas e outros produtos biológicos e dispositivos médicos.

[036] Em algumas modalidades, os compostos da presente invenção têm a vantagem de que podem ser mais eficazes do que, menos tóxicos do que, ter ação mais longa do que, ser mais potentes do que, produzir menos efeitos colaterais do que, ser mais facilmente absorvidos do que, mais metabolicamente estáveis do que, mais lipofílicos do que, mais hidrofílicos do que e/ou têm um melhor perfil farmacocinético (por exemplo, maior biodisponibilidade oral e/ou liberação inferior) do que e/ou têm outras propriedades farmacológicas, físicas ou químicas úteis em relação aos compostos conhecidos no estado da técnica, seja para uso nas indicações estabelecidas no presente documento ou de outra forma.

[037] Os compostos da presente invenção podem conter um ou mais átomos de carbono ou nitrogênio substituídos assimetricamente e podem ser isolados em forma opticamente ativa ou racêmicas. Assim, toda forma quiral, diastereomérica, racêmica, epimérica e todas as formas isoméricas geométricas de uma fórmula química são pretendidas, a não ser que a forma estereoquímica ou isomérica seja

especificamente indicada. Os compostos podem ocorrer como racematos e misturas racêmicas, enantiômeros únicos, misturas de diastereômeros e diastereômeros individuais. Em algumas modalidades, um único diastereômero é obtido. Os centros quirais dos compostos da presente invenção podem ter a configuração em *S* ou *R*. Em algumas modalidades, os presentes compostos podem conter dois ou mais átomos, que têm uma orientação estereoquímica definida.

[038] As fórmulas químicas usadas para representar os compostos da presente invenção mostrarão tipicamente apenas um dos possivelmente vários tautômeros diferentes. Por exemplo, muitos tipos de grupos cetona são conhecidos por existirem em equilíbrio com os grupos enol correspondentes. Similarmente, muitos tipos de grupos imina existem em equilíbrio com os grupos enamina. Independentemente deste tautômero ser representado para um dado composto, e independentemente deste ser mais predominante, todos os tautômeros de uma dada Fórmula química são desejados.

[039] Adicionalmente, os átomos que constituem os compostos da presente invenção pretendem incluir todas as formas isotópicas de tais átomos. Isótopos, conforme usado no presente documento, incluem aqueles átomos que têm o mesmo número atômico, mas diferentes números de massa. A título de exemplo geral e sem limitação, os isótopos de hidrogênio incluem trítio e deutério, e os isótopos de carbono incluem ^{13}C e ^{14}C .

[040] Em algumas modalidades, os compostos da presente invenção funcionam como pró-fármaco ou podem ser derivados para funcionar como pró-fármacos. Visto que pró-fármacos são conhecidos por aprimorar diversas propriedades desejáveis de produtos farmacêuticos (*por exemplo*, solubilidade, biodisponibilidade, fabricação, *etc.*), os compostos empregados em alguns métodos da invenção podem, caso desejado, ser distribuídos na forma de pró-fármaco. Assim, a invenção contempla pró-fármacos de compostos da presente invenção assim como métodos para entregar pró-fármacos. Pró-fármacos dos compostos empregados na invenção podem ser preparados modificando-se grupos funcionais presentes no composto de uma tal maneira que as modificações sejam clivadas, seja em manipulação de rotina ou *in vivo*, no composto parente. Consequentemente, os pró-fármacos incluem, por exemplo, os compostos descritos no presente documento em

que um grupo hidróxi, amino ou carbóxi é ligado a qualquer grupo que, quando o pró-fármaco é administrado a um paciente, cliva para formar um hidróxi, amino ou ácido carboxílico, respectivamente.

[041] Em algumas modalidades, os compostos da presente invenção existem na forma de sal ou não sal. Em relação à forma (ou formas) de sal, em algumas modalidades, o ânion ou cátion particular que forma uma parte de qualquer forma de sal de um composto fornecido no presente documento não é crítico, desde que o sal, como um todo, seja farmacologicamente aceitável. Exemplos adicionais de sais farmaceuticamente aceitáveis e seus métodos de preparação e uso são apresentados em *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002), que é incorporado ao presente documento a título de referência.

[042] Será entendido que muitos compostos orgânicos podem formar complexos com solventes nos quais os mesmos são reagidos ou a partir dos quais os mesmos são precipitados ou cristalizados. Estes complexos são conhecidos como “solvatos”. Quando o solvente é água, o complexo é conhecido como um “hidrato”. Também será entendido que muitos compostos orgânicos podem existir em mais de uma forma sólida, incluindo formas cristalinas e amorfas. Todas as formas sólidas dos compostos fornecidos no presente documento, incluindo quaisquer solvatos dos mesmos, são abrangidas no escopo da presente invenção.

II. DOENÇAS ASSOCIADAS À CITOCINA INFLAMATÓRIA IL-17

[043] Vários relatórios implicaram a citocina inflamatória IL-17 na patogênese de muitas doenças autoimunes, incluindo artrite reumatoide, psoríase e artrite psoriática, doenças inflamatórias intestinais (incluindo, porém sem limitação, doença de Crohn), esclerose múltipla, nefrite autoimune, uveíte autoimune, diabetes tipo 1 e espondilite anquilosante. Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser administrados a um paciente de modo a tratar ou prevenir uma ou mais destas doenças ou distúrbios. Um tipo de linfócito conhecido como uma célula Th17 é uma fonte primária de IL-17. Estes são múltiplos membros da família de IL-17. O primeiro membro identificado, IL-17A, é comumente denominado IL-17. IL-17 é composta por dois monômeros ligados por ligações de dissulfeto para formar um homodímero (Miossec e Kolls, 2012). Além de IL-17A, o outro membro da família principal é IL-17F. Algumas evidências sugerem que IL-17F

e IL-17A, embora tendo muitos efeitos em comum, podem ter efeitos diferentes em certos ambientes, tal como inflamação dos pulmões. As citocinas IL-17 se ligam a receptores de IL-17 (IL-17R) localizados na membrana de tipos de célula selecionados. Embora havendo diversos subtipos do receptor de IL-17, o complexo IL-17RA/IL-17RC é necessário para a atividade de IL-17A e IL-17F. IL-17RA tem a propriedade incomum de sinalização através de uma trajetória que envolve uma proteína adaptadora (ACT1) em vez da trajetória de quinase Janus/transdutor de sinal e ativador de transcrição (JAK/STAT) empregada pela maioria dos receptores de interleucina. A ligação de IL-17A a IL-17RA ativa a trajetória de fator nuclear pró-inflamatório-kappa B (NF-κB) e elementos pró-inflamatórios da trajetória de proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK), tal como quinase N-terminal JUN (JNK), p38 e quinase relacionada a sinal extracelular (ERK). A atividade de IL-17 estimula a secreção de IL-6 e IL-8 a partir das células do mesênquima e leva a febre juntamente com o acúmulo de neutrófilos no sangue e nos tecidos. Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser usados para inibir a secreção de IL-6 e IL-8 a partir de células do mesênquima. Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser administrados a um paciente, de modo a prevenir ou inibir febre num paciente. Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser administrados a um paciente a fim de impedir o acúmulo de neutrófilos no sangue ou nos tecidos do paciente.

[044] Além de sua contribuição para a inflamação aguda, a IL-17 também contribui para a inflamação crônica (Miossec e Kolls, 2012). Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser administrados a um paciente de modo a prevenir ou tratar inflamação crônica. IL-17 estimula a produção de metaloproteinases matriciais (MMPs), que, dentre outros efeitos, pode degradar a cartilagem nas articulações. Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser administrados a um paciente a fim de prevenir ou tratar a degradação da cartilagem do paciente. A IL-17 também aumenta a expressão de ativador de receptor de ligante NF-κB (RANKL) em osteoblastos, levando à diferenciação e ativação de osteoclastos e degradação óssea. Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser

administrados a um paciente a fim de prevenir ou tratar a degradação dos ossos do paciente. Dependendo da célula-alvo que é exposta à mesma, a IL-17 pode estimular a produção de IL-6, IL-8, IL-1, fator de necrose tumoral (TNF), MMPs, óxido nítrico ou diversas outras proteínas que são implicadas em afecções inflamatórias (*por exemplo*, fator de tecido, CCL20, G-CSF e GM-CSF). Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser administrados a um paciente a fim de inibir a produção de IL-6, IL-8, IL-1, fator de necrose tumoral (TNF), MMPs, óxido nítrico ou diversas outras proteínas que são implicadas em afecções inflamatórias (*por exemplo*, fator de tecido, CCL20, G-CSF e GM-CSF).

[045] Embora IL-17 tenha um papel na resposta imunológica para invadir patógenos, atividade de IL-17 excessiva estava implicada em patologias associadas a uma resposta imunológica excessiva numa infecção. Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser administrados a um paciente a fim de prevenir ou tratar resposta imunológica excessiva a uma infecção. Por exemplo, IL-17 esteve implicada na neuroinflamação grave associada à infecção por *Toxoplasma gondii* e gravidade aumentada de lesões associadas à infecção por *Leishmania*. Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser administrados a um paciente a fim de tratar ou prevenir neuroinflamação, por exemplo, neuroinflamação associada a infecção por *Toxoplasma gondii*. Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser administrados a um paciente a fim de tratar ou prevenir lesões associadas a infecção por *Leishmania*. Nestes e em outros casos, IL-17 parece ter um papel na perpetuação da infecção, promoção de uma resposta inflamatória excessiva e inibição de liberação do agente infeccioso (Waite e Skokos, 2012). Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser administrados a um paciente a fim de impedir uma resposta inflamatória excessiva e/ou promover a eliminação de um agente infeccioso.

[046] Os fármacos que têm como alvo IL-17 entraram em testes clínicos para uma ampla variedade de afecções inflamatórias, incluindo psoríase, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, uveíte, doença de Behçet, artrite psoriática, doença de Crohn, polimialgia reumática, síndrome do olho seco, esclerose múltipla, doença de enxerto-contra-hospedeiro e asma. Em algumas modalidades, os

compostos fornecidos no presente documento podem ser administrados a um paciente de modo a tratar ou prevenir uma ou mais destas doenças ou distúrbios. A evidência pré-clínica também implica a IL-17 na patologia de diabetes tipo 1, e as células Th17 são elevadas em pacientes com distúrbio de Still do adulto, outra doença autoimune. Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser administrados a um paciente de modo a tratar diabetes tipo 1. Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser administrados a um paciente a fim de tratar ou prevenir distúrbio de Still do adulto. A atividade de células Th17 foi implicada no desenvolvimento de doença de enxerto-contra-hospedeiro após transplante de células-tronco alogeneicas (*por exemplo*, medula óssea) (Fujiwara, *et al.*, 2014). Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser administrados a um paciente a fim de tratar ou prevenir doença de enxerto-contra-hospedeiro, por exemplo, após transplante de células-tronco alogeneicas (*por exemplo*, medula óssea). Dado o grande corpo de evidência até a presente data, é provável que terapias que reduzem a expressão de IL-17 ou que reduzem de outro modo seus níveis em circulação ou em tecidos-alvo (*por exemplo*, anticorpos monoclonais anti-IL17) possa ter aplicações amplas no tratamento de doenças autoimunes e outras afecções inflamatórias. Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser administrados a um paciente a fim de reduzir a expressão de IL-17 ou seus níveis em circulação ou tecidos-alvo (*por exemplo*, anticorpos monoclonais anti-IL17). Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser administrados a um paciente a fim de tratar doenças autoimunes ou outras afecções inflamatórias.

[047] A superprodução de IL-17 ou números elevados de células Th17 foram relatados em estudos de pacientes ou modelos de animal de um grande número de afecções, incluindo doenças autoimunes, distúrbios neurológicos, doenças cardiovasculares, câncer, distúrbios psiquiátricos e neuropsiquiátricos, afecções inflamatórias agudas e crônicas, síndromes de dor crônica, rejeição de órgão ou doença de enxerto-contra-hospedeiro ou asma e outras afecções alérgicas. Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser administrados a um paciente de modo a tratar ou prevenir uma ou mais destas

doenças ou distúrbios.

[048] Tanto a diferenciação de células Th17 quanto sua produção de IL-17 são reguladas a um grau significativo pelo receptor órfão de retinoide ROR γ t, um membro da família de receptor de hormônio nuclear. A expressão de ROR γ t é comum a todos os tipos de células Th17. O ROR γ também regula a produção de IL-17 em outros tipos de células, incluindo células T $\gamma\delta$, células linfoides inatas e células indutoras de tecido linfóide (Bronner *et al.*, 2017). A inibição de atividade de ROR γ t resulta em expressão reduzida de IL-17. Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser administrados a um paciente de modo a inibir atividade de ROR γ t.

[049] Os compostos e composições fornecidos no presente documento podem ser usados para suprimir a produção de IL-17 em culturas de células T humanas que são expostas a uma mistura de citocinas conhecidas por induzir a diferenciação em células Th17. Em algumas modalidades, a capacidade de atuar como agonistas inversos de ROR γ t é também demonstrada. Sem se vincular a qualquer teoria, acredita-se que, por exemplo, mecanismos independentes de ROR γ t parecem contribuir para a supressão de produção de IL-17. Assim, os compostos e composições no presente documento podem ser usados para inibir a diferenciação de células T em células Th17, assim como inibir a produção de IL-17 por células Th17 maduras. Em algumas destas modalidades, o resultado líquido é uma redução em níveis de IL-17. Em algumas modalidades, os compostos fornecidos no presente documento podem ser administrados a um paciente de modo a suprimir a produção de IL-17 num ou mais dos tecidos ou órgãos de um paciente.

III. FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

[050] Em outro aspecto, para administração a um paciente que precisa de tal tratamento, as formulações farmacêuticas (também denominadas preparações farmacêuticas, composições farmacêuticas, produtos farmacêuticos, produtos medicinais, remédios, medicações ou medicamentos) compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto divulgado no presente documento formulado com um ou mais excipientes e/ou carreadores de fármaco apropriados para a via de administração indicada. Em algumas modalidades, os compostos divulgados no presente documento são formulados de uma maneira receptiva para o tratamento de

pacientes humanos e/ou veterinários. Em algumas modalidades, a formulação compreende misturar por adição ou combinar um ou mais dos compostos divulgados no presente documento com um ou mais dos seguintes excipientes: lactose, sacarose, pó de amido, ésteres de celulose de ácidos alcanoicos, ésteres de alquilcelulose, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, óxido de magnésio, dióxido de silício, sais de sódio e cálcio de ácidos fosfórico e sulfúrico, lauril sulfato de sódio, gelatina, acácia, alginato de sódio, polivinilpirrolidona e/ou álcool polivinílico. Em algumas modalidades, por exemplos, para administração oral, as composições farmacêuticas podem ser transformadas em tablete ou encapsuladas. Em algumas modalidades, os compostos podem ser dissolvidos ou transformados em pasta fluida água, polietilenoglicol, propilenoglicol, etanol, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de gergelim, álcool benzílico, cloreto de sódio e/ou vários tampões. Em algumas modalidades, as formulações farmacêuticas podem ser submetidas a operações farmacêuticas, tais como esterilização, e/ou podem conter carreadores de fármaco e/ou excipientes, tais como conservantes, estabilizantes, agentes umectantes, emulsionantes, agentes encapsulantes, tais como lipídios, dendrímeros, polímeros, proteínas, tais como albumina, ácidos nucleicos e tampões.

[051] As formulações farmacêuticas podem ser administradas por uma variedade de métodos, por exemplo, oralmente ou por injeção (por exemplo, subcutânea, intravenosa e intraperitoneal). Dependendo da rota de administração, os compostos divulgados no presente documento podem ser revestidos num material para proteger o composto da ação de ácidos e outras condições naturais que podem inativar o composto. Para administrar o composto ativo sem ser por uma administração parenteral, pode ser necessário revestir o composto com, ou coadministrar o composto com, um material para impedir sua inativação. Em algumas modalidades, o composto ativo pode ser administrado a um paciente num carreador apropriado, por exemplo, lipossomas, ou um diluente. Os diluentes farmaceuticamente aceitáveis incluem soluções de tampão aquosas e salinas. Os lipossomas incluem emulsões de água em óleo em água CGF assim como lipossomas convencionais.

[052] Os compostos divulgados no presente documento podem também ser administrados por via parenteral, intraperitoneal, intraespinhal ou intracerebral. As dispersões podem ser preparadas em glicerol, polietilenoglicóis líquidos e misturas

dos mesmos em óleos. Sob condições normais de armazenamento e uso, estas preparações podem conter um conservante para impedir a proliferação de micro-organismos.

[053] As composições farmacêuticas adequadas para uso injetável incluem soluções aquosas estéreis (quando solúveis em água) ou dispersões e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões injetáveis estéreis. O carreador pode ser um meio de dispersão ou solvente contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (tal como, glicerol, propilenoglicol e polietilenoglicol líquido e similares), misturas adequadas dos mesmos e óleos vegetais. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, com o uso de um revestimento, tal como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula exigido, no caso de dispersão, e pelo uso de tensoativos. O impedimento da ação de microrganismos pode ser atingido por vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal e similares. Em muitos casos, será preferencial incluir agentes isotônicos, por exemplo, açúcares, cloreto de sódio ou poliálcoois, tal como manitol e sorbitol, na composição. A absorção prolongada das composições injetáveis pode ser causada incluindo-se na composição um agente que atrasa a absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio ou gelatina.

[054] Os compostos divulgados no presente documento podem ser administrados por via oral, por exemplo, com um diluente inerte ou um carreador comestível assimilável. Os compostos e outros ingredientes também podem ser envolvidos numa cápsula de gelatina de invólucro rígido ou mole, encapsulados em cápsulas de HPMC, compactados em comprimidos ou incorporados diretamente na dieta do paciente. Para a administração terapêutica oral, os compostos divulgados no presente documento podem ser incorporados com excipientes e usados na forma de tabletes ingeríveis, tabletes bucais, trociscos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, pastilhas e similares. A porcentagem do composto terapêutico nas composições e preparações pode, obviamente, ser variada. A quantidade do composto terapêutico em tais formulações farmacêuticas é tal que uma dosagem será obtida.

[055] O composto terapêutico também pode ser administrado topicamente à pele, olhos, ouvidos ou membranas mucosas. A administração do composto terapêutico topicamente pode incluir formulações dos compostos como uma solução

tópica, loção, creme, pomada, gel, espuma, adesivo transdérmico ou tintura. Quando o composto terapêutico é formulado para administração tópica, o composto pode ser combinado com um ou mais agentes que aumentam a permeabilidade do composto através do tecido ao qual é administrado. Em outras modalidades, é contemplado que a administração tópica é administrada ao olho. Esta administração pode ser aplicada à superfície da córnea, conjuntiva ou esclera. Sem ater-se a qualquer teoria, acredita-se que a administração à superfície do olho permite que o composto terapêutico alcance a parte posterior do olho. A administração tópica oftálmica pode ser formulada como uma solução, suspensão, pomada, gel ou emulsão. Finalmente, a administração tópica também pode incluir a administração às membranas mucosas, tais como o interior da boca. Tal administração pode ser diretamente num local particular dentro da membrana da mucosa, tal como um dente, um ferimento, ou uma úlcera. Alternativamente, se a distribuição local nos pulmões for desejada, o composto terapêutico pode ser administrado através de inalação numa formulação de pó seco ou aerossol.

[056] Em algumas modalidades, pode ser vantajoso formular composições parenterais em forma de unidade de dosagem para facilitar a administração e uniformidade de dosagem. Forma de unidade de dosagem, conforme usado no presente documento, se refere a unidades fisicamente distintas adequadas como dosagens unitárias para os pacientes a serem tratados; em que cada unidade contém uma quantidade predeterminada de composto terapêutico calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o carreador farmacêutico exigido. Em algumas modalidades, a especificação para as formas unitárias de dosagem da invenção é ditada por e diretamente dependente (a) das características únicas do composto terapêutico e do efeito terapêutico particular a ser alcançado, e (b) das limitações inerentes na técnica de composição de tal composto terapêutico para o tratamento de uma afecção selecionada num paciente. Em algumas modalidades, os compostos ativos são administrados numa dosagem terapeuticamente eficaz suficiente para tratar uma afecção associada a uma afecção num paciente. Por exemplo, a eficácia de um composto pode ser avaliada num sistema de modelo animal que pode ser preditiva da eficácia no tratamento da doença num ser humano ou outro animal.

[057] Em algumas modalidades, a faixa de dose eficaz para o composto terapêutico pode ser extrapolada das doses eficazes determinadas em estudos com animais para uma variedade de animais diferentes. Em algumas modalidades, a dose equivalente humana (HED) em mg/kg pode ser calculada de acordo com a seguinte fórmula (consultar, por exemplo, Reagan-Shaw *et al.*, *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008, que é incorporado ao presente documento a título de referência):

$$\text{HED (mg/kg)} = \text{Dose animal (mg/kg)} \times (\text{K}_m \text{ de Animal} / \text{K}_m \text{ de Ser Humano})$$

[058] O uso dos fatores de K_m na conversão resulta em valores de HED com base na área de superfície corporal (BSA) em vez de apenas na massa corporal. Os valores de K_m para seres humanos e vários animais são bem conhecidos. Por exemplo, o K_m para um ser humano médio de 60 kg (com uma BSA de 1,6 m²) é 37, ao mesmo tempo que uma criança de 20 kg (BSA 0,8 m²) teria um K_m de 25. K_m para alguns modelos animais relevantes são também bem conhecidos, incluindo: K_m de camundongo de 3 (dado um peso de 0,02 kg e BSA de 0,007); K_m de hamster de 5 (dado um peso de 0,08 kg e BSA de 0,02); K_m de rato de 6 (dado um peso de 0,15 kg e BSA de 0,025) e K_m de macaco de 12 (dado um peso de 3 kg e BSA de 0,24).

[059] Quantidades precisas da composição terapêutica dependem do julgamento do médico e são específicas para cada indivíduo. No entanto, uma dose calculada de HED fornece um guia geral. Outros fatores que afetam a dose incluem o estado físico e clínico do paciente, a via de administração, o objetivo pretendido do tratamento e a potência, estabilidade e toxicidade da formulação terapêutica particular.

[060] A quantidade de dosagem real de um composto da presente divulgação ou composição que compreende um composto da presente divulgação administrada a um indivíduo pode ser determinada por fatores físicos e fisiológicos, tais como tipo de animal tratado, idade, sexo, peso corporal, gravidade da afecção, o tipo de doença sendo tratada, intervenções terapêuticas anteriores ou concomitantes, idiopatia do paciente e via de administração. Estes fatores podem ser determinados por um versado na técnica. O profissional responsável pela administração determinará tipicamente a concentração de ingrediente (ou ingredientes) ativo numa composição e dose (ou doses) apropriada para o paciente individual. A dosagem pode ser ajustada pelo médico individual no caso de qualquer complicação.

[061] Em algumas modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz variará tipicamente de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 1000 mg/kg, de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 750 mg/kg, de cerca de 100 mg/kg a cerca de 500 mg/kg, de cerca de 1 mg/kg a cerca de 250 mg/kg, de cerca de 10 mg/kg a cerca de 150 mg/kg numa ou mais administrações de dose ao dia, por um ou mais dias (dependendo do curso do modo de administração e dos fatores abordados acima). Outras faixas de dose adequadas incluem 1 mg a 10000 mg por dia, 100 mg a 10000 mg por dia, 500 mg a 10000 mg por dia e 500 mg a 1000 mg por dia. Em algumas modalidades, a quantidade é menos do que 10000 mg por dia com uma faixa de 750 mg a 9000 mg por dia.

[062] Em algumas modalidades, a quantidade do composto ativo na formulação farmacêutica é de cerca de 1 a cerca de 100 por cento em peso. Em algumas modalidades, a quantidade do composto ativo na formulação farmacêutica é de cerca de 10 a cerca de 90, de cerca de 25 a cerca de 75 ou cerca de 50 por cento em peso.

[063] Doses únicas ou múltiplas dos agentes são contempladas. Os intervalos de tempo desejados para a distribuição de múltiplas doses podem ser determinados por uma pessoa de habilidade comum na técnica empregando não mais do que a experimentação de rotina. Como um exemplo, duas doses diárias podem ser administradas aos pacientes em intervalos de aproximadamente 12 horas. Em algumas modalidades, o agente é administrado uma vez ao dia.

[064] O agente (ou agentes) pode ser administrado num cronograma de rotina. Conforme usado no presente documento, um cronograma de rotina se refere a um período de tempo designado predeterminado. O cronograma de rotina pode abranger períodos de tempo que são idênticos ou que se diferem na extensão, contanto que o cronograma seja predeterminado. Por exemplo, o cronograma de rotina pode envolver administração duas vezes ao dia, todo dia, a cada dois dias, a cada três dias, a cada quatro dias, a cada cinco dias, a cada seis dias, semanalmente, mensalmente ou qualquer número definido de dias ou semanas entre os mesmos. Alternativamente, o cronograma de rotina predeterminado pode envolver administração numa base de duas vezes ao dia para a primeira semana, seguida por uma base diária por diversos meses, etc. Em outras modalidades, a invenção fornece

que o agente (ou agentes) pode ser tomado por via oral e que a temporização do mesmo depende ou não da ingestão de alimentos. Assim, por exemplo, o agente pode ser tomado a cada manhã e/ou a cada tarde, independentemente de quando o paciente comeu ou comerá.

IV. TERAPIA DE COMBINAÇÃO

[065] Adicionalmente a serem usados como monoterapia, os compostos da presente invenção podem também encontrar uso em terapias de combinação. A terapia de combinação eficaz pode ser alcançada com uma única composição ou formulação farmacológica que inclui ambos os agentes ou com duas composições ou formulações distintas, administradas ao mesmo tempo, em que uma composição inclui um composto desta invenção e a outra inclui o segundo agente (ou agentes). Alternativamente, a terapia pode preceder ou seguir-se ao outro tratamento com agente em intervalos na faixa de minutos a meses.

[066] Exemplos sem limitação de tal terapia de combinação incluem combinação de um ou mais compostos da invenção com outro agente anti-inflamatório, um agente quimioterápico, terapia de radiação, um antidepressivo, um agente antipsicótico, um anticonvulsivo, um estabilizante de humor, um agente anti-infeccioso, um agente anti-hipertensivo, um agente de redução de colesterol ou outro modulador de lipídios sanguíneos, um agente para promover perda de peso, um agente antitrombótico, um agente para tratar ou prevenir eventos cardiovasculares, tais como infarto do miocárdio ou derrame, um agente antidiabético, um agente para reduzir rejeição a transplante ou doença de enxerto contra hospedeiro, um agente antiartrítico, um agente analgésico, um agente antiasmático ou outro tratamento para doenças respiratórias, ou um agente para tratamento ou prevenção de distúrbios da pele. Os compostos da invenção podem ser combinados com agentes projetados para melhorar a resposta imunológica do paciente a câncer, incluindo (porém sem limitação) vacinas contra câncer. Consultar Lu *et al.* (2011), que está incorporado ao presente documento a título de referência.

V. DEFINIÇÕES

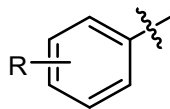
[067] Quando usado no contexto de um grupo químico: “hidrogênio” significa -H; “hidróxi” significa -OH; “oxo” significa =O; “carbonila” significa -C(=O)-; “carbóxi” significa -C(=O)OH (também escrito -COOH ou -CO₂H); “halo” significa

independentemente -F, -Cl, -Br ou -I; “amino” significa -NH₂; “hidroxiamino” significa -NHOH; “nitro” significa -NO₂; imino significa =NH; “ciano” significa -CN; “isocianila” significa -N=C=O; “azido” significa -N₃; num contexto monovalente “fosfato” significa -OP(O)(OH)₂ ou uma forma desprotonada do mesmo; num contexto bivalente “fosfato” significa -OP(O)(OH)O- ou uma forma desprotonada do mesmo; “mercapto” significa -SH; e “tio” significa =S; “sulfonila” significa -S(O)₂-; e “sulfinila” significa -S(O)-.

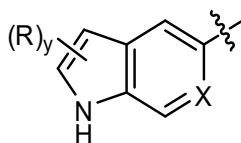
[068] No contexto de fórmulas químicas, o símbolo, “-” significa uma ligação simples, “=” significa uma ligação dupla, e “≡” significa uma ligação tripla. O símbolo “----” representa uma ligação opcional, que, se estiver presente, é simples ou dupla. O símbolo “=====” representa uma ligação simples ou uma ligação dupla. Assim, a

fórmula  cobre, por exemplo, , , ,  e . E entende-se que nenhum tal átomo de anel faz parte de mais do que uma ligação dupla. Além disto, é observado que o símbolo de ligação covalente “-”, ao ligar um ou dois átomos estereogênicos, não indica qualquer estereoquímica preferencial. Em vez disto, o mesmo abrange todos os estereoisômeros, bem como suas misturas. O símbolo “”, quando desenhado perpendicularmente através de uma ligação (por exemplo,  para metila) indica um ponto de ligação do grupo. Observe que o ponto de ligação é tipicamente apenas identificado deste modo para grupos maiores, a fim de auxiliar o leitor na identificação sem ambiguidade de um ponto de ligação. O símbolo “” significa uma ligação simples em que o grupo ligado à extremidade espessa da cunha está “fora da página”. O símbolo “” significa uma ligação simples em que o grupo ligado à extremidade espessa da cunha está “dentro da página”. O símbolo “” significa uma ligação simples em que a geometria em torno de uma ligação dupla (por exemplo, *E* ou *Z*) é indefinida. Ambas as opções, bem como combinações das mesmas são, por conseguinte, pretendidas. Qualquer valência indefinida num átomo de uma estrutura mostrada neste pedido representa, implicitamente, um átomo de hidrogênio ligado a este átomo. Um ponto em negrito num átomo de carbono indica que o hidrogênio ligado àquele carbono é orientado fora do plano do papel.

[069] Quando uma variável é representada como um “grupo de flutuação” num sistema de anel, por exemplo, o grupo “R” na Fórmula:



então, a variável pode substituir qualquer átomo de hidrogênio ligado a qualquer um dos átomos do anel, incluindo um hidrogênio representado, subentendido ou expressamente definido, contanto que uma estrutura estável seja formada. Quando uma variável é representada como um “grupo de flutuação” num sistema de anel fundido, como, por exemplo, o grupo “R” na Fórmula:



então, a variável pode substituir qualquer hidrogênio ligado a qualquer um dos átomos do anel de qualquer um dos anéis fundidos, a não ser que especificado de outro modo. Os hidrogênios substituíveis incluem hidrogênios representados (por exemplo, o hidrogênio ligado ao nitrogênio na fórmula acima), hidrogênios implícitos (por exemplo, um hidrogênio da fórmula acima que não é mostrado, mas se entende que está presente), hidrogênios expressamente definidos e hidrogênios opcionais cuja presença depende da identidade de um átomo de anel (por exemplo, um hidrogênio ligado ao grupo X, quando X é igual a $-\text{CH}-$), contanto que uma estrutura estável seja formada. No exemplo representado, R pode residir no anel com 5 membros ou no anel com 6 membros do sistema de anéis fundidos. Na fórmula acima, a letra subscrita “y” imediatamente após “R” entre parênteses representa uma variável numérica. A menos que seja especificado de outra forma, esta variável pode ser 0, 1, 2, ou qualquer número inteiro maior que 2, apenas limitado pelo número máximo de átomos de hidrogênio substituíveis do anel ou sistema de anel.

[070] Para os grupos químicos e classes de compostos, o número de átomos de carbono no grupo ou classe é conforme indicado a seguir: “C_n” define o número exato (n) de átomos de carbono no grupo/classe. “C_{≤n}” define o número máximo (n) de átomos de carbono que podem estar no grupo/classe, com o número mínimo tão pequeno quanto possível para o grupo/classe em questão. Por exemplo, entende-se que o número mínimo de átomos de carbono nos grupos “alquila_(C≤8)”, “cicloalcanodila_(C≤8)”, “heteroarila_(C≤8)” e “acila_(C≤8)” é um, o número mínimo de átomos de carbono

nos grupos “alquenila_(C≤8)”, “alquinila_(C≤8)” e “heterocicloalquila_(C≤8)” é dois, o número mínimo de átomos de carbono no grupo “cicloalquila_(C≤8)” é três, e o número mínimo de átomos de carbono nos grupos “arila_(C≤8)” e “arenodi-ila_(C≤8)” é seis. “C_n-n” define tanto o número mínimo (n) quanto o número máximo (n') de átomos de carbono no grupo. Assim, “alquila_(C2-10)” designa aqueles grupos alquila que têm de 2 a 10 átomos de carbono. Estes indicadores de número de carbono podem preceder ou seguir os grupos ou classes químicas que os mesmos modificam e podem estar entre parênteses ou não, sem significar qualquer mudança de significado. Assim, os termos “C5 olefina”, “C5-olefina”, “olefina_(C5)” e “olefina_{C5}” são todos sinônimos. Quando qualquer um dos grupos químicos ou classes de compostos definidos no presente documento é modificado pelo termo “substituído”, qualquer átomo de carbono na porção química que substitui o átomo de hidrogênio não é contado. Assim, metoxihexila, que tem um total de sete átomos de carbono, é um exemplo de uma alquila_(C1-6) substituída. A menos que seja especificado de outra forma, qualquer grupo químico ou classe de composto listada num conjunto de reivindicações sem um limite de átomo de carbono tem um limite de átomo de carbono menor ou igual a doze.

[071] O termo “saturado” quando usado para modificar um composto ou grupo químico significa que o composto ou grupo químico não tem nenhuma ligação dupla de carbono-carbono e nenhuma ligação tripla de carbono-carbono, exceto conforme observado mais adiante. Quando o termo é usado para modificar um átomo, significa que o átomo não faz parte de nenhuma ligação dupla ou tripla. No caso de versões substituídas de grupos saturados, uma ou mais ligações duplas de carbono-oxigênio ou uma ligação dupla de carbono-nitrogênio pode estar presente. E quando esta ligação está presente, em seguida, ligações duplas de carbono-carbono que podem ocorrer como parte de tautomerismo de ceto-enol ou tautomerismo de imina/enamina não são excluídas. Quando o termo “saturado” é usado para modificar a solução de uma substância, significa que esta substância não pode se dissolver mais nesta solução.

[072] O termo “alifático” significa que o composto ou grupo químico assim modificado é um grupo ou composto acíclico ou cíclico, mas não aromático. Nos compostos/grupos alifáticos, os átomos de carbono podem ser unidos um ao outro em cadeias retas, cadeias ramificadas ou anéis não aromáticos (alíclicos).

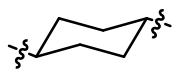
Compostos/grupos alifáticos podem ser saturados, ou seja, unidos por ligações simples de carbono-carbono (alcanos/alquila) ou insaturados, com uma ou mais ligações duplas de carbono-carbono (alcenos/alquenila) ou com uma ou mais ligações triplas de carbono-carbono (alcinos/alquinila).

[073] O termo “aromático” significa que o composto ou grupo químico assim modificado tem um anel insaturado plano de átomos com $4n + 2$ elétrons num sistema π cíclico completamente conjugado.

[074] O termo “alquila” se refere a um grupo alifático saturado monovalente com um átomo de carbono como o ponto de ligação, uma estrutura acíclica linear ou ramificada e nenhum átomo diferente de carbono e hidrogênio. Os grupos $-\text{CH}_3$ (Me), $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (*n*-Pr ou propila), $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (*i*-Pr, ⁱPr ou isopropila), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (*n*-Bu), $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (*sec*-butil), $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (isobutila), $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (*terc*-butila, *t*-butila, *t*-Bu ou ^tBu) e $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (*neo*-pentila) são exemplos não limitantes de grupos alquila. O termo “alcanodi-ila” se refere a um grupo alifático saturado bivalente, com um ou dois átomos de carbono saturados como o ponto (ou pontos) de ligação, uma estrutura acíclica linear ou ramificada, nenhuma ligação tripla ou dupla de carbono-carbono, e nenhum átomo diferente de carbono e hidrogênio. Os grupos $-\text{CH}_2-$ (metileno), $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ são exemplos não limitantes de grupos alcanodi-ila. O termo “alquilideno” se refere ao grupo bivalente $=\text{CRR}'$, em que R e R' são, independentemente, hidrogênio, alquila, arila ou heteroarila. Os exemplos não limitantes de grupos alquilideno incluem: $=\text{CH}_2$, $=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ e $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$. Um “alcano” se refere à classe de compostos que têm a Fórmula H-R, em que R é alquila conforme este termo é definido acima.

[075] O termo “cicloalquila” se refere a um grupo alifático saturado monovalente com um átomo de carbono como ponto de ligação, sendo que o referido átomo de carbono faz parte de uma ou mais estruturas de anel não aromáticas, nenhuma ligação dupla ou tripla de carbono-carbono e nenhum átomo diferente de carbono e hidrogênio. Os exemplos não limitantes incluem: $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ (ciclopropila), ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila (Cy). Conforme usado no presente documento, o termo não exclui a presença de um ou mais grupos alquila (limitação de número de carbono permitida) ligados a um átomo de carbono da estrutura de anel não aromática. O termo “cicloalcanodi-ila” se refere a um grupo alifático saturado bivalente com dois

átomos de carbono como pontos de ligação, nenhuma ligações tripla ou dupla de carbono-carbono e nenhum átomo diferente de carbono e hidrogênio. O grupo



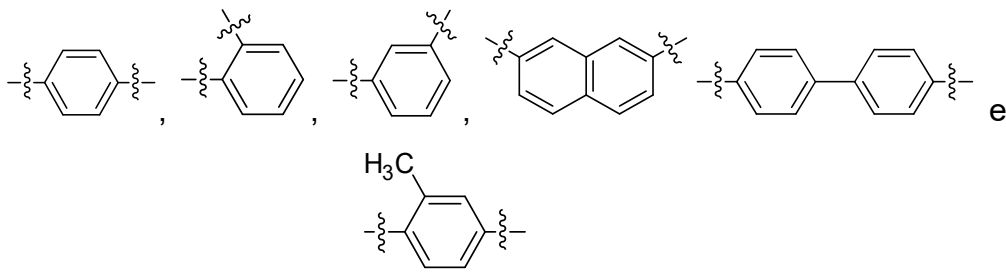
é um exemplo não limitante do grupo cicloalcanodi-ila. Um “cicloalcano” se refere à classe de compostos que têm a Fórmula H-R, em que R é cicloalquila conforme este termo é definido acima.

[076] O termo “alquenila” se refere a um grupo alifático insaturado monovalente, com um átomo de carbono como o ponto de ligação, uma estrutura acíclica linear ou ramificada, pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono não aromática, nenhuma ligação tripla de carbono-carbono e nenhum átomo diferente de carbono e hidrogênio. Os exemplos não limitantes incluem: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (vinila), $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (alila), $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ e $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$. O termo “alquenodi-ila” se refere a um grupo alifático insaturado bivalente, com dois átomos de carbono como pontos de ligação, uma estrutura acíclica linear ou ramificada, pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono não aromática, nenhuma ligação tripla de carbono-carbono e nenhum átomo diferente de carbono e hidrogênio. Os grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ e $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ são exemplos não limitantes de grupos alcenodi-ila. Nota-se que, enquanto o grupo alquenodi-ila é alifático, uma vez conectado em ambas as extremidades, este grupo não é excluído de fazer parte de uma estrutura aromática. Os termos “alqueno” e “olefina” são sinônimos e se referem à classe de compostos que têm a Fórmula H-R, em que R é alquenila, conforme este termo é definido acima. De maneira semelhante, os termos “alqueno terminal” e “ α -olefina” são sinônimos e se referem a um alqueno que tem apenas uma ligação dupla de carbono-carbono, em que esta ligação é parte de um grupo vinila numa extremidade da molécula.

[077] O termo “alquinila” se refere a um grupo alifático insaturado monovalente, com um átomo de carbono como o ponto de ligação, uma estrutura acíclica linear ou ramificada, pelo menos uma ligação tripla de carbono-carbono e nenhum átomo diferente de carbono e hidrogênio. Conforme usado no presente documento, o termo alquinila não exclui a presença de uma ou mais ligações duplas carbono-carbono não aromáticas. Os grupos $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ e $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ são exemplos não limitantes de grupos alquinila. Uma “alcina” se refere à classe de compostos que têm a fórmula H-R, em que R é alquinila. Quando qualquer um destes

termos é usado com o modificador “substituído”, um ou mais átomos de hidrogênio foram independentemente substituídos por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ ou $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$.

[078] O termo “arila” se refere a um grupo aromático insaturado monovalente com um átomo de carbono aromático como o ponto de ligação, sendo que o referido átomo de carbono faz parte de uma ou mais estruturas de anel aromáticas, cada um com seis átomos de anel que são todos carbono, e em que o grupo consiste em nenhum outro átomo que não seja carbono e hidrogênio. Se mais do que um anel estiver presente, os anéis podem ser fundidos ou não fundidos. Os anéis não fundidos são conectados a uma ligação covalente. Conforme usado no presente documento, o termo arila não exclui a presença de um ou mais grupos alquila (limitação de número de carbono permitida) ligados ao primeiro anel aromático ou qualquer anel aromático adicional presente. Os exemplos não limitantes de grupos arila incluem fenila (Ph), metilfenila, (dimetil)fenila, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$ (etilfenila), naftila e um grupo monovalente derivado de bifenila (por exemplo, 4-fenilfenila). O termo “arenodi-ila” se refere a um grupo aromático bivalente com dois átomos de carbono aromático como pontos de ligação, sendo que os referidos átomos de carbono fazem parte de uma ou mais estruturas de anel aromático com seis membros, cada uma com seis átomos de anel que são todos de carbono, e em que o grupo bivalente não consiste em nenhum átomo diferente de carbono e hidrogênio. Conforme usado no presente documento, o termo arenodi-ila não exclui a presença de um ou mais grupos alquila (limitação de número de carbono permitida) ligados ao primeiro anel aromático ou qualquer anel aromático adicional presente. Se mais do que um anel estiver presente, os anéis podem ser fundidos ou não fundidos. Os anéis não fundidos são conectados a uma ligação covalente. Os exemplos não limitantes de grupos arenodi-ila incluem:



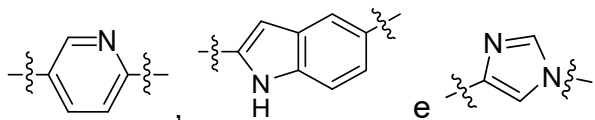
[079] Um “areno” se refere à classe de compostos que têm a fórmula H–R, em que R é arila conforme este termo é definido acima. Benzeno e tolueno são exemplos não limitantes de arenos.

[080] O termo “aralquila” se refere ao grupo monovalente –alcanodi-il–arila, em que os termos alcanodi-ila e arila são, cada um, usados de uma forma consistente com as definições fornecidas acima. Os exemplos não limitantes são: fenilmetila (benzila, Bn) e 2-fenil-etila.

[081] O termo “heteroarila” se refere a um grupo aromático monovalente com um átomo de carbono aromático ou um átomo de nitrogênio como o ponto de ligação, sendo que o referido átomo de carbono ou átomo de nitrogênio faz parte de uma ou mais estruturas de anel aromáticas, cada uma com três a oito átomos de anel, em que pelo menos um dos átomos de anel da estrutura (ou estruturas) de anel aromática é nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e em que o grupo heteroarila não consiste em nenhum átomo diferente de carbono, hidrogênio, nitrogênio aromático, oxigênio aromático e enxofre aromático. Se mais do que um anel estiver presente, os anéis são fundidos. O termo heteroarila não exclui a presença de um ou mais grupos alquila ou arila (limitação de número de carbono permitida) ligados a um ou mais átomos de anel. Os exemplos não limitantes de grupos heteroarila incluem benzoxazolila, benzimidazolila, furanila, imidazolila (Im), indolila, indazolila (Im), isoxazolila, metilpiridinila, oxazolila, fenilpiridinila, piridinila (piridila), pirrolila, pirimidinila, pirazinila, quinolila, quinazolila, quinoxalinila, triazinila, tetrazolila, tiazolila, tienila e triazolila.

[082] O termo “heteroarenodi-ila” se refere a um grupo aromático bivalente, com dois átomos de carbono aromático, dois átomos de nitrogênio aromático, ou um átomo de carbono aromático e um átomo de nitrogênio aromático como os dois pontos de ligação, sendo que os referidos átomos fazem parte de uma ou mais estruturas de anel aromático, cada uma com três a oito átomos de anel, em que pelo menos um dos átomos de anel da estrutura (ou estruturas) de anel aromático é nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e em que o grupo bivalente não consiste em nenhum átomo diferente de carbono, hidrogênio, nitrogênio aromático, oxigênio aromático e enxofre aromático. Se mais de um anel estiver presente, os anéis são fundidos; entretanto, o termo heteroarenodi-ila não exclui a presença de um ou mais grupos alquila ou arila (limitação de número de carbonos permitida) ligados a um ou mais átomos de anel.

Os exemplos não limitantes de grupos heteroarenodi-ila incluem:



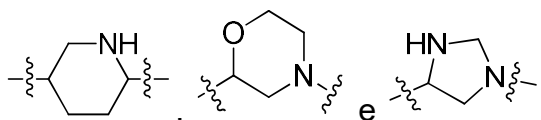
[083] O termo “N-heteroarila” se refere a um grupo heteroarila com um átomo de nitrogênio como o ponto de ligação. Um “heteroareno” se refere às classes de compostos que têm a fórmula H-R, em que R é heteroarila. Piridina e quinolina são exemplos não limitantes de heteroarenos.

[084] O termo “heteroaralquila” se refere ao grupo monovalente –alcanodi-il-heteroarila, em que os termos alcanodi-ila e heteroarila são, cada um, usados de uma forma consistente com as definições fornecidas acima. Os exemplos não limitantes são: piridinilmetila e 2-quinolinil-etila.

[085] O termo “heterocicloalquila” se refere a um grupo não aromático monovalente com um átomo de carbono ou um átomo de nitrogênio como o ponto de ligação, sendo que o referido átomo de carbono ou átomo de nitrogênio faz parte de uma ou mais estruturas de anel não aromáticas, cada uma com três a oito átomos de anel, em que pelo menos um dos átomos de anel da estrutura (ou estruturas) de anel não aromática é nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e em que o grupo heterocicloalquila não consiste em nenhum átomo diferente de carbono, hidrogênio, nitrogênio, oxigênio e enxofre. Se mais do que um anel estiver presente, os anéis são fundidos. Conforme usado no presente documento, o termo não exclui a presença de um ou mais grupos alquila (limitação de número de carbono permitida) ligados a um ou mais átomos de anel. Além disto, o termo não exclui a presença de uma ou mais ligações duplas no anel ou sistema de anel, desde que o grupo resultante permaneça não aromático. Os exemplos representativos de grupos heterocicloalquila incluem aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotiofuranila, tetra-hidropiranila, piranila, oxiranila e oxetanila.

[086] O termo “heterocicloalcanodi-ila” se refere a um grupo cíclico bivalente, com dois átomos de carbono, dois átomos de nitrogênio, ou um átomo de carbono e um átomo de nitrogênio como os dois pontos de ligação, sendo que os referidos átomos fazem parte de uma ou mais estruturas de anel, em que pelo menos um dos átomos de anel da estrutura (ou estruturas) de anel não aromático é nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e em que o grupo bivalente não consiste em nenhum átomo

diferente de carbono, hidrogênio, nitrogênio, oxigênio e enxofre. Se mais do que um anel estiver presente, os anéis são fundidos. Conforme usado no presente documento, o termo heterocicloalcanodi-ila não exclui a presença de um ou mais grupos alquila (limitação de número de carbono permitida) ligados a um ou mais átomos de anel. Além disto, o termo não exclui a presença de uma ou mais ligações duplas no anel ou sistema de anel, desde que o grupo resultante permaneça não aromático. Os exemplos não limitantes de grupos heterocicloalcanodi-ila incluem:



[087] O termo “*N*-heterocicloalquila” se refere a um grupo heterocicloalquila com um átomo de nitrogênio como o ponto de ligação. *N*-pirrolidinila é um exemplo de tal grupo.

[088] O termo “acila” se refere ao grupo $-C(O)R$, em que R é um hidrogênio, alquila, cicloalquila ou arila, conforme estes termos são definidos acima. Os grupos $-CHO$, $-C(O)CH_3$ (acetila, Ac), $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH(CH_2)_2$, $-C(O)C_6H_5$ e $-C(O)C_6H_4CH_3$ são exemplos não limitantes de grupos acila. Uma “tioacila” é definida de maneira análoga, exceto que o átomo de oxigênio do grupo $-C(O)R$ foi substituído por um átomo de enxofre, $-C(S)R$. O termo “aldeído” corresponde a um grupo alquila, conforme definido acima, ligado a um grupo $-CHO$.

[089] O termo “alcóxi” se refere ao grupo $-OR$, em que R é uma alquila, conforme este termo é definido acima. Os exemplos não limitantes incluem: $-OCH_3$ (metóxi), $-OCH_2CH_3$ (etóxi), $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ (isopropóxi) ou $-OC(CH_3)_3$ (*tert*-butóxi). Os termos “cicloalcóxi”, “alquenilóxi”, “alquinilóxi”, “arilóxi”, “aralcóxi”, “heteroarilóxi”, “heterocicloalcóxi” e “acilóxi”, quando usados sem o modificador “substituído”, se refere a grupos, definidos como $-OR$, em que R é cicloalquila, alquenila, alquinila, arila, aralquila, heteroarila, heterocicloalquila e acila, respectivamente. O termo “alquiltio” e “aciltio” se refere ao grupo $-SR$, no qual R é uma alquila e uma acila, respectivamente. O termo “aldeído” corresponde a um alceno, conforme definido acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio foi substituído por um grupo hidróxi. O termo “éter” corresponde a um alceno, conforme definido acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio foi substituído por um grupo alcóxi.

[090] O termo “alquilamino” se refere ao grupo -NHR , em que R é uma alquila, conforme este termo é definido acima. Os exemplos não limitantes incluem: -NHCH_3 e $\text{-NHCH}_2\text{CH}_3$. O termo “dialquilamino” se refere ao grupo $\text{-NRR}'$, em que R e R' podem ser grupos alquila iguais ou diferentes. Os exemplos não limitantes de grupos dialquilamino incluem: $\text{-N(CH}_3)_2$ e $\text{-N(CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$. Os termos “cicloalquilamino”, “alquenilamino”, “alquinilamino”, “arilamino”, “aralquilamino”, “heteroarilamino”, “heterocicloalquilamino” e “alcoxi-amino” quando usados sem o modificador “substituído” se referem a grupos definidos como -NHR , em que R é cicloalquila, alquenila, alquinila, arila, aralquila, heteroarila, heterocicloalquila e alcóxi, respectivamente. Um grupo não limitante de um grupo arilamino $\text{-NHC}_6\text{H}_5$. Os termos “dicicloalquilamino”, “dialenilamino”, “dialquinilamino”, “diarilamino”, “diaralquilamino”, “di-heteroarilamino”, “di-heterocicloalquilamino” e “dialcoxi-amino” se referem a grupos definidos como $\text{-NRR}'$, em que R e R' são ambos cicloalquila, alquenila, alquinila, arila, aralquila, heteroarila, heterocicloalquila e alcóxi, respectivamente. Da mesma forma, o termo alquil(cicloalquil)amino se refere a um grupo definido como $\text{-NRR}'$, no qual R é alquil, e R' é cicloalquila. O termo “amido” (acilamino), quando usado sem o modificador “substituído”, se refere ao grupo -NHR , em que R é acila, conforme este termo é definido acima. Um exemplo não limitante de um grupo amido é -NHC(O)CH_3 .

[091] Quando um grupo químico é usado com o modificador “substituído”, um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos, independentemente em cada caso, por -OH , -F , -Cl , -Br , -I , -NH_2 , -NO_2 , $\text{-CO}_2\text{H}$, $\text{-CO}_2\text{CH}_3$, -CN , -SH , -OCH_3 , $\text{-OCH}_2\text{CH}_3$, -C(O)CH_3 , -NHCH_3 , $\text{-NHCH}_2\text{CH}_3$, $\text{-N(CH}_3)_2$, -C(O)NH_2 , -C(O)NHCH_3 , $\text{-C(O)N(CH}_3)_2$, -OC(O)CH_3 , -NHC(O)CH_3 , $\text{-S(O)}_2\text{OH}$ ou $\text{-S(O)}_2\text{NH}_2$. Por exemplo, os seguintes grupos são exemplos não limitantes de grupos alquila substituídos: $\text{-CH}_2\text{OH}$, $\text{-CH}_2\text{Cl}$, -CF_3 , $\text{-CH}_2\text{CN}$, $\text{-CH}_2\text{C(O)OH}$, $\text{-CH}_2\text{C(O)OCH}_3$, $\text{-CH}_2\text{C(O)NH}_2$, $\text{-CH}_2\text{C(O)CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{-CH}_2\text{OC(O)CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{NH}_2$, $\text{-CH}_2\text{N(CH}_3)_2$ e $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. O termo “haloalquila” é um subconjunto de alquila substituída, em que a substituição do átomo de hidrogênio é limitada a halo (isto é, -F , -Cl , -Br ou -I) de modo que nenhum outro átomo além de carbono, hidrogênio e halogênio esteja presente. O grupo $\text{-CH}_2\text{Cl}$ é um exemplo não limitante de uma haloalquila. O termo “fluoroalquila” é um subconjunto de alquila substituída, em que a substituição do átomo de hidrogênio é limitada a fluoro de modo que nenhum outro átomo além de carbono, hidrogênio e

flúor esteja presente. Os grupos $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$ e $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ são exemplos não limitantes de grupos fluoroalquila. Os exemplos não limitantes de aralkilas substituídas são: (3-clorofenil)-metila e 2-cloro-2-fenil-et-1-ila. Os grupos, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$ (carboxila), $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ (metilcarboxila), $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ (carbamoíla) e $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, são exemplos sem limitação de grupos acila substituída. Os grupos $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ e $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ são exemplos não limitantes de grupos amido substituídos.

[092] O uso da palavra “um” ou “uma” quando usada em conjunto com o termo “que compreende” nas reivindicações e/ou no relatório descritivo pode significar “um”, mas também é consistente com o significado de “um ou mais”, “pelo menos um” e “um ou mais do que um”.

[093] Ao longo deste pedido, o termo “cerca de” é usado para indicar que um valor inclui a variação inerente de erro para o dispositivo, em que o método é empregado para determinar o valor ou a variação que existe entre os indivíduos ou pacientes de estudo.

[094] Um “ingrediente ativo” (AI) ou ingrediente farmacêutico ativo (API) (também denominado um carreador, substância ativa, agente ativo, agente farmacêutico, agente, molécula biologicamente ativa, ou um composto terapêutico) é o ingrediente num fármaco farmacêutico que é biologicamente ativo.

[095] Os termos “compreender”, “ter” e “incluir” são verbos de ligação abertos. Quaisquer formas ou tempos verbais de um ou mais destes verbos, como “compreende” “que compreende”, “tem”, “que tem”, “inclui” e “que inclui” também são de interpretação ampla. Por exemplo, qualquer método que “compreende”, “tem” ou “inclui” uma ou mais etapas não está limitado a possuir apenas esta uma ou mais etapas e também abrange outras etapas não listadas.

[096] O termo “eficaz”, conforme este termo é usado no relatório descritivo e/ou nas reivindicações, significa adequado para alcançar um resultado desejado, esperado ou destinado. “Quantidade eficaz”, “quantidade terapeuticamente eficaz” ou “quantidade farmacêuticamente eficaz”, quando usados no contexto de tratamento de um paciente ou indivíduo com um composto, significam a quantidade do composto que, quando administrada a um indivíduo ou paciente para tratar ou prevenir uma doença, é uma quantidade suficiente para efetuar tal tratamento ou prevenção da

doença.

[097] Um “excipiente” é uma substância farmaceuticamente aceitável formulada junto com o ingrediente (ou ingredientes) ativo de um medicamento, composição farmacêutica, formulação ou sistema de distribuição de fármaco. Excipientes podem ser usados, por exemplo, para estabilizar a composição, para avolumar a composição (assim, frequentemente denominados “agentes de volume”, “cargas” ou “diluentes” quando usados com este propósito), ou para conferir um aprimoramento terapêutico no ingrediente ativo na forma de dosagem final, tal como facilitar absorção de fármaco, reduzir viscosidade ou aprimorar solubilidade. Os excipientes incluem versões farmaceuticamente aceitáveis de antiaderentes, ligantes, revestimentos, cores, desintegrantes, sabores, deslizantes, lubrificantes, conservantes, sorventes, adoçantes e veículos. O principal excipiente que serve como um meio para transportar o ingrediente ativo é usualmente chamado de veículo. Os excipientes podem também ser usados no processo de fabricação, por exemplo, para auxiliar na manipulação da substância ativa, tal como facilitando a fluidez do pó ou propriedades antiaderentes, adicionalmente ao auxílio na estabilidade *in vitro*, tal como a prevenção da desnaturação ou agregação ao longo da vida útil esperada. A adequação de um excipiente variará tipicamente dependendo da via de administração, da forma de dosagem, do ingrediente ativo, bem como outros fatores.

[098] O termo “hidrato” quando usado como um modificador para um composto significa que o composto tem menos do que uma (por exemplo, hemi-hidrato), uma (por exemplo, mono-hidrato) ou mais do que uma (por exemplo, di-hidrato) molécula de água associada a cada molécula de composto, tal como nas formas sólidas do composto.

[099] Conforme usado neste documento, o termo “IC₅₀” se refere a uma dose inibidora que é 50% da resposta máxima obtida. Esta medida quantitativa indica quanto de um fármaco particular ou outra substância (inibidora) é necessário para inibir um dado processo biológico, bioquímico ou químico (ou componente de um processo, isto é, uma enzima, célula, receptor celular ou micro-organismo) pela metade.

[0100] Um “isômero” de um primeiro composto é um composto separado no qual cada molécula contém os mesmos átomos constituintes que o primeiro composto,

porém, em que a configuração destes átomos em três dimensões se difere.

[0101] Conforme usado no presente documento, o termo “paciente” ou “sujeito” se refere a um organismo mamífero vivo, tal como um ser humano, macaco, vaca, ovelha, cabra, cão, gato, camundongo, rato, porquinho-da-Índia ou espécies dos mesmos. Em determinadas modalidades, o paciente ou sujeito é um primata. Os exemplos não limitantes de pacientes humanos são adultos, jovens, bebês e fetos.

[0102] Conforme geralmente usado no presente documento, o termo “farmaceuticamente aceitável” se refere àqueles compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo do julgamento médico sólido, adequados para uso em contato com os tecidos, órgãos e/ou fluidos corporais de seres humanos e animais sem toxicidade, irritação, resposta alérgica ou outros problemas ou complicações excessivas, proporcionalmente a uma relação risco/benefício razoável. Um exemplo de compostos que são farmaceuticamente aceitáveis incluem aqueles compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que foram designados pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (US FDA) como tendo um estado considerado de modo geral seguro (GRAS).

[0103] “Sais farmaceuticamente aceitáveis” significam sais dos compostos divulgados no presente documento que são farmaceuticamente aceitáveis, conforme definido acima, e que possuem a atividade farmacológica desejada. Tais sais incluem sais de adição de ácido formados com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares; ou com ácidos orgânicos, tais como ácido 1,2-etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 3-fenilpropionico, 4,4'-metilenobis(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido acético, ácidos mono e dicarboxílicos alifáticos, ácidos sulfúricos alifáticos, ácidos sulfúricos aromáticos, ácido benzenossulfônico, ácido benzoico, ácido canforsulfônico, ácido carbônico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ácido ciclopentanopropionico, ácido etanossulfônico, ácido fumárico, ácido gluco-heptônico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido glicólico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido hidroxinaftoico, ácido láctico, ácido laurilsulfúrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malônico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido mucônico, ácido o-

(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido oxálico, ácido *p*-clorobenzenossulfônico, ácidos alcanóicos substituídos por fenila, ácido propiônico, ácido *p*-toluenossulfônico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido butilacético terciário, ácido trimetilacético e similares. Os sais farmaceuticamente aceitáveis também incluem sais de adição de base que podem ser formados quando os prótons ácidos presentes são capazes de reagir com bases inorgânicas ou orgânicas. As bases inorgânicas aceitáveis incluem hidróxido de sódio, carbonato de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de alumínio e hidróxido de cálcio. As bases orgânicas aceitáveis incluem etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina e similares. Deve ser reconhecido que o ânion ou cátion particular que formam uma parte de qualquer sal desta invenção não é crítico, enquanto o sal, como um inteiro, for farmacologicamente aceitável. Exemplos adicionais de sais farmaceuticamente aceitáveis e seus métodos de preparação e uso são apresentados em *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties and Use* (PH Stahl & CG Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

[0104] Um “carreador farmaceuticamente aceitável”, “carreador de fármaco” ou simplesmente “carreador” é uma substância farmaceuticamente aceitável formulada junto com o medicamento de ingrediente ativo que está envolvido na condução, entrega e/ou transporte de um agente químico. Os carreadores de fármaco podem ser usados para melhorar a distribuição e a eficácia de fármacos, incluindo, por exemplo, tecnologia de liberação controlada para modular a biodisponibilidade do fármaco, diminuir o metabolismo do fármaco e/ou reduzir a toxicidade do fármaco. Alguns carreadores de fármaco podem aumentar a eficácia da distribuição de fármaco aos sítios-alvo específicos. Os exemplos de carreadores incluem: lipossomas, microesferas (por exemplo, produzidas a partir de ácido poli(lático-co-glicólico)), microesferas de albumina, polímeros sintéticos, nanofibras, complexos de proteína-DNA, conjugados de proteínas, eritrócitos, virossomas e dendrímeros.

[0105] Um “fármaco farmacêutico” (também denominado substância farmacêutica, preparação farmacêutica, composição farmacêutica, formulação farmacêutica, produto farmacêutico, produto medicinal, remédio, medicação, medicamento ou simplesmente um fármaco, agente ou preparação) é uma composição usada para diagnosticar, curar, tratar ou prevenir doenças, que

compreende um ingrediente farmacêutico ativo (API) (definido acima) e, opcionalmente, contém um ou mais ingredientes inativos, que também são denominados excipientes (definidos acima).

[0106] “Prevenção” ou “prevenir” inclui: (1) inibir o início de uma doença num indivíduo ou paciente que pode estar em risco e/ou predisposto à doença, porém, não experimentou ou exibiu ainda alguma ou toda a patologia ou sintomatologia da doença, e/ou (2) retardar o início da patologia ou sintomatologia de uma doença num indivíduo ou paciente que pode estar em risco e/ou predisposto à doença, porém, não experimentou ou exibiu ainda alguma ou toda a patologia ou sintomatologia da doença.

[0107] “Pró-fármaco” significa um composto que é metabolicamente passível de conversão *in vivo* num inibidor, de acordo com a presente invenção. O próprio pró-fármaco pode também ter atividade em relação a uma determinada proteína-alvo ou não. Por exemplo, um composto que compreende um grupo hidróxi pode ser administrado como um éster que é convertido por hidrólise *in vivo* no composto de hidróxi. Os exemplos não limitantes de ésteres adequados que podem ser convertidos *in vivo* em compostos de hidróxi incluem acetatos, citratos, lactatos, fosfatos, tartaratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis- β -hidroxinaftoato, gentisatos, isetionatos, di-*p*-toluoiltartratos, metanossulfonatos, etanossulfonatos, benzenossulfonatos, *p*-toluenossulfonatos, ciclo-hexilsulfamatos, quinatos e ésteres de aminoácidos. Similarmente, um composto que compreende um grupo amina pode ser administrado como uma amida que é convertida por hidrólise *in vivo* no composto de amina.

[0108] Um “estereoisômero” ou “isômero óptico” é um isômero de um dado composto no qual os mesmos átomos estão ligados aos mesmos outros átomos, porém, em que a configuração destes átomos em três dimensões se difere. “Enantiômeros” são estereoisômeros de um determinado composto que são imagens espelhadas um do outro, como as mãos esquerda e direita. “Diastereômeros” são estereoisômeros de um determinado composto que não são enantiômeros. Moléculas quirais contêm um centro quiral, também denominado um estereocentro ou centro estereogênico, que é qualquer ponto, embora não necessariamente um átomo, numa molécula que carrega grupos de modo que uma troca de quaisquer dois grupos resulte

num estereoisômero. Em compostos orgânicos, o centro quiral é tipicamente um átomo de carbono, fósforo ou enxofre, embora também sendo possível que outros átomos sejam estereocentros em compostos orgânicos e inorgânicos. Uma molécula pode ter vários estereocentros, resultando em muitos estereoisômeros. Em compostos cujo estereoisomerismo é devido a centros estereogênicos tetraédricos (por exemplo, carbono tetraédrico), o número total de estereoisômeros hipoteticamente possíveis não excederá 2^n , em que n é o número de estereocentros tetraédricos. Moléculas com simetria têm frequentemente menos do que o número máximo possível de estereoisômeros. Uma mistura 50:50 de enantiômeros é denominada mistura racêmica. Alternativamente, uma mistura de enantiômeros pode ser enantiomericamente enriquecida de modo que um enantiômero esteja presente numa quantidade maior que 50%. Tipicamente, enantiômeros e/ou diastereômeros podem ser resolvidos ou separados usando técnicas conhecidas na arte. É contemplado que, para qualquer estereocentro ou eixo geométrico de quiralidade para qual a estereoquímica não foi definida, o estereocentro ou eixo geométrico de quiralidade pode estar presente em sua forma *R*, forma *S* ou como uma mistura das formas *R* e *S*, incluindo misturas racêmicas e não racêmicas. Conforme usado no presente documento, o sintagma “substancialmente isento de outros estereoisômeros” significa que a composição contém $\leq 15\%$, mais preferencialmente, $\leq 10\%$, ainda mais preferencialmente, $\leq 5\%$ ou, com máxima preferência, $\leq 1\%$ de outro estereoisômero (ou estereoisômeros).

[0109] “Tratamento” ou “tratar” inclui (1) inibir uma doença num sujeito ou paciente que experimenta ou exhibe a patologia ou sintomatologia da doença (*por exemplo*, impedir desenvolvimento adicional da patologia e/ou sintomatologia), (2) amenizar uma doença num sujeito ou paciente que experimenta ou exhibe a patologia ou sintomatologia da doença (*por exemplo*, reverter a patologia e/ou sintomatologia) e/ou (3) efetuar qualquer diminuição mensurável numa doença ou sintoma ou sintomas da mesma num sujeito ou paciente que experimenta ou exhibe a patologia ou sintomatologia da doença.

[0110] O termo “dose unitária” se refere a uma formulação do composto ou composição de modo que a formulação seja preparada de uma maneira suficiente para fornecer uma única dose terapeuticamente eficaz do ingrediente ativo a um

paciente numa administração única. Estas formulações de dose unitária que podem ser usadas incluem, porém sem limitação, um único tablete, cápsula ou outras formulações orais ou um único frasco com um líquido seringável ou outras formulações injetáveis.

[0111] As definições acima substituem qualquer definição conflitante em qualquer referência que está incorporada a título de referência ao presente documento. O fato de que certos termos sejam definidos, no entanto, não deve ser considerado como indicativo de que qualquer termo que não é definido seja indefinido. Pelo contrário, acredita-se que todos os termos usados descrevem a invenção em termos tais que um versado comum possa entender o escopo e a prática da presente invenção.

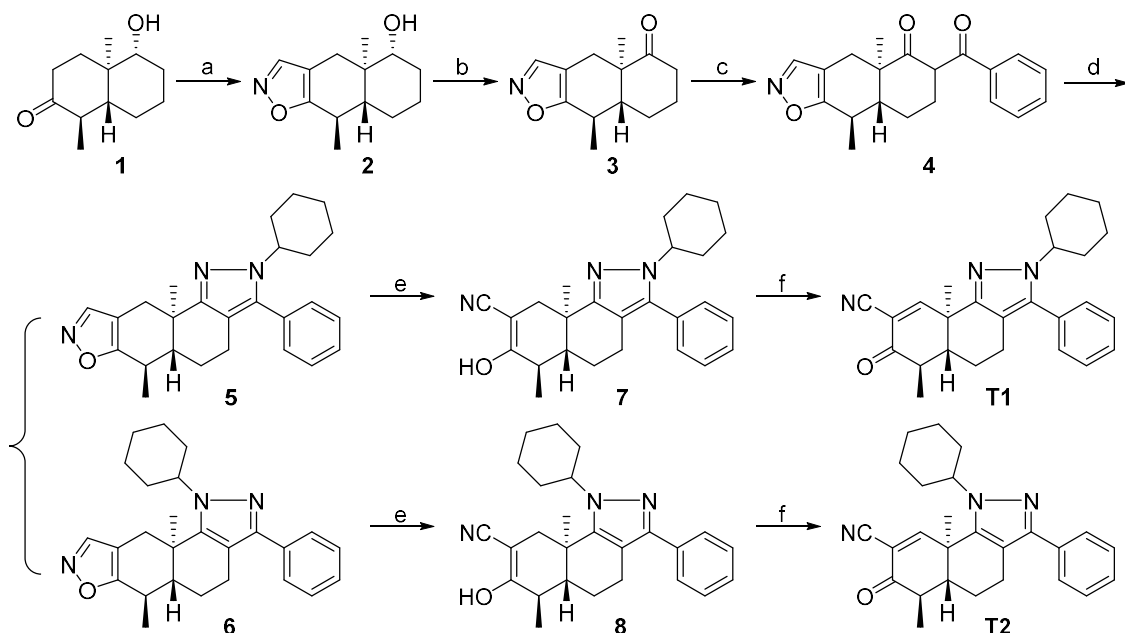
VI. EXEMPLOS

[0112] Os seguintes exemplos são incluídos para demonstrar modalidades preferidas da invenção. Deve ser entendido por aqueles versados na técnica que as técnicas divulgadas nos exemplos a seguir representam técnicas descobertas pelo inventor para funcionarem bem na prática da invenção e, assim, podem ser consideradas como constituindo modos preferenciais para sua prática. Entretanto, aqueles versados na técnica devem, em luz da presente divulgação, entender que muitas alterações podem ser feitas nas modalidades específicas que são divulgadas e ainda obter um resultado parecido ou similar sem se afastar da essência e do escopo da invenção.

EXEMPLO 1: SÍNTESE DE CARACTERIZAÇÃO

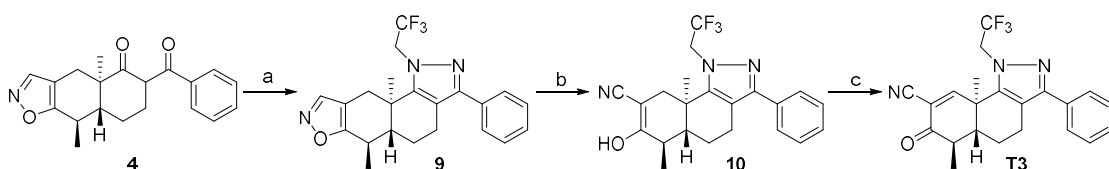
I. VIAS SINTÉTICAS PARA COMPOSTOS

ESQUEMA 1



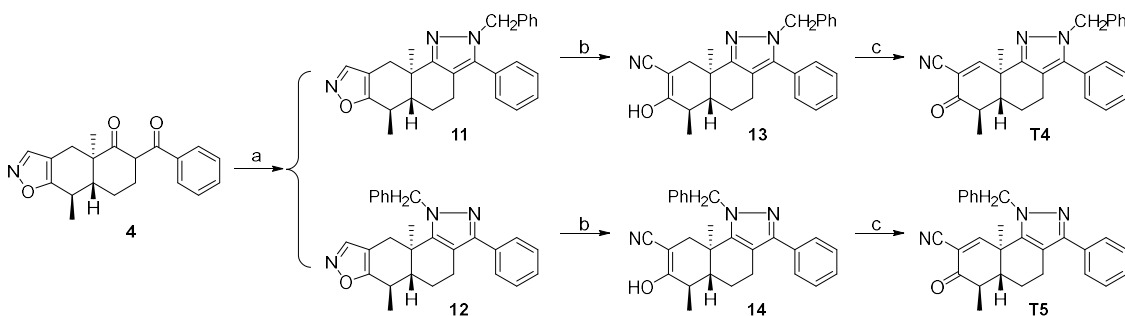
[0113] Reagentes e condições: a) i) HCO_2Et , NaOMe , MeOH , 0°C à rt ; ii) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH , H_2O , 55°C ; b) reagente de Jones, acetona, 0°C ; c) $\text{MgBr}_2\cdot\text{Et}_2\text{O}$, DIPEA , PhCOCl , CH_2Cl_2 , rt ; d) cloridrato de ciclo-hexil-hidrazina, EtOH , micro-ondas, 110°C ; e) NaOMe , MeOH , 55°C ; f) DDQ , tolueno, 85°C (for T1); ou DBDMH , DMF , 0°C ; piridina, 55°C (por T2).

ESQUEMA 2



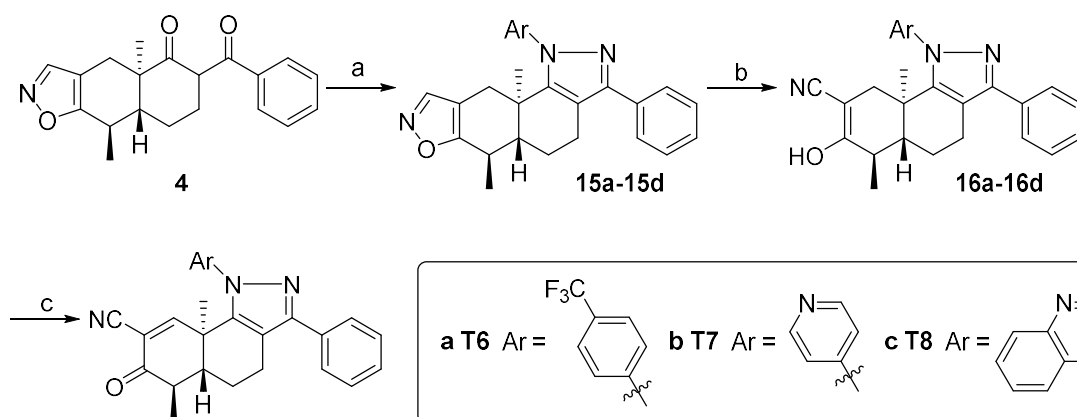
[0114] Reagentes e condições: a) (2,2,2-trifluoroetil)hidrazina, HCl aquoso 12 N, EtOH , micro-ondas, 120°C ; b) NaOMe , MeOH , 55°C ; c) DDQ , tolueno, 85°C .

ESQUEMA 3



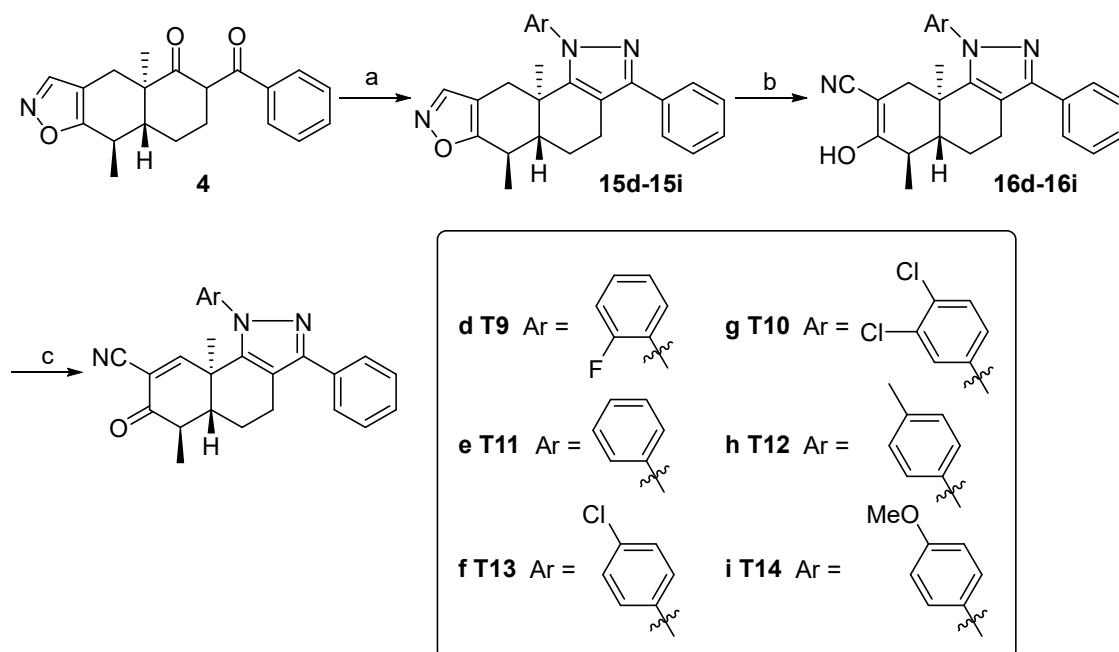
[0115] Reagentes e condições: a) dicloridrato de benzil-hidrazina, EtOH , micro-ondas, 110°C ; b) NaOMe , MeOH , 55°C ; c) DBDMH , DMF , 0°C ; piridina, 55°C .

ESQUEMA 4



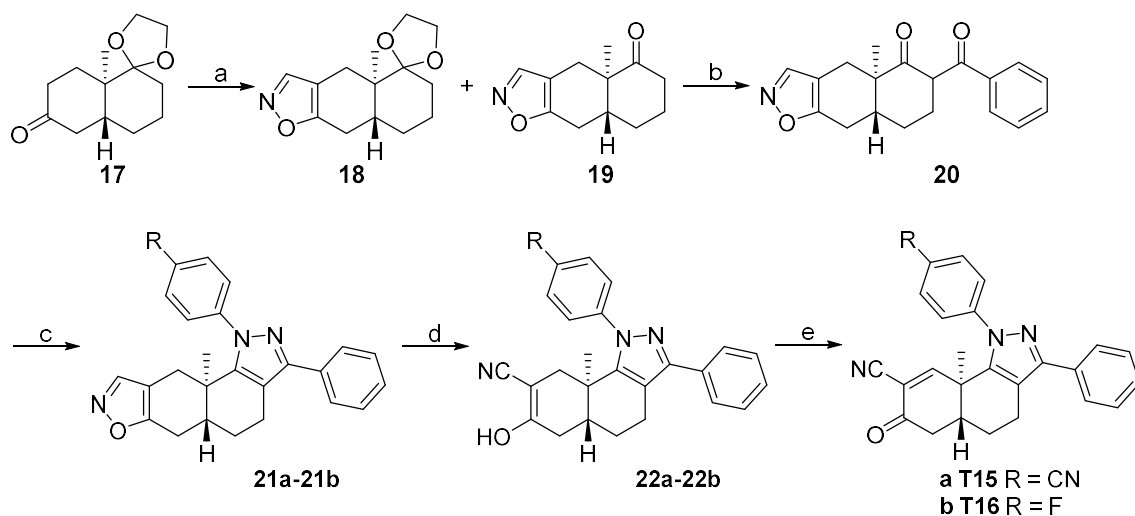
[0116] Reagentes e condições: a) ArNHNH_2 e HCl aquoso (para 15a e 15c) ou $\text{ArNHNH}_2 \cdot \text{HCl}$ (para 15B), EtOH, micro-ondas; b) NaOMe , MeOH, 55°C ; c) condição A (para T6 e T7): DBDMH, DMF, 0°C ; piridina, 55°C ; ou condição B (para T8): DDQ, benzeno, refluxo.

ESQUEMA 5



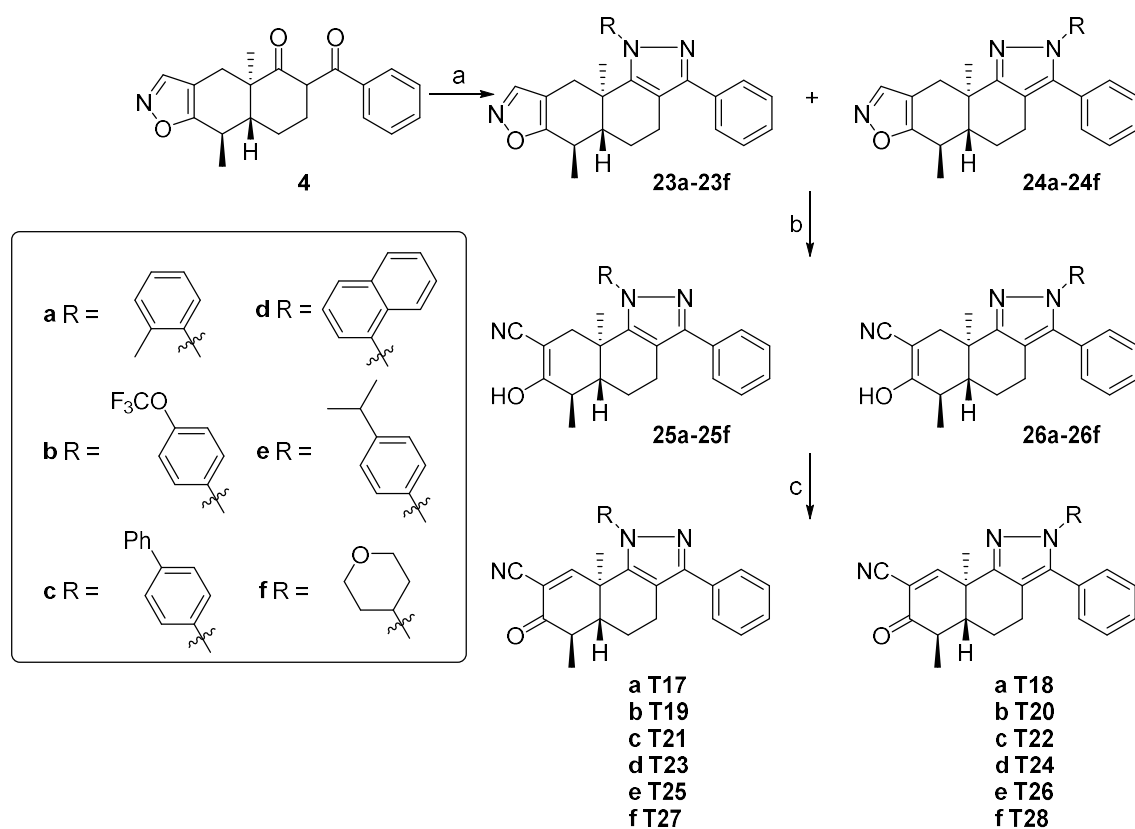
[0117] Reagentes e condições: a) $\text{ArNHNH}_2 \cdot \text{HCl}$, EtOH, micro-ondas; b) K_2CO_3 , MeOH, rt; c) DBDMH, DMF, 0°C ; piridina, 60°C .

ESQUEMA 6



[0118] Reagentes e condições: a) i) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, 0°C à rt; ii) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH, H_2O , 55°C ; b) $\text{MgBr}_2\cdot\text{Et}_2\text{O}$, DIPEA, PhCOCl , CH_2Cl_2 , rt; c) $\text{ArNHNH}_2\cdot\text{HCl}$, HCl aquoso 12 N, EtOH, micro-ondas; d) NaOMe, MeOH, 55°C ; e) DBDMH, DMF, 0°C ; piridina, 55°C .

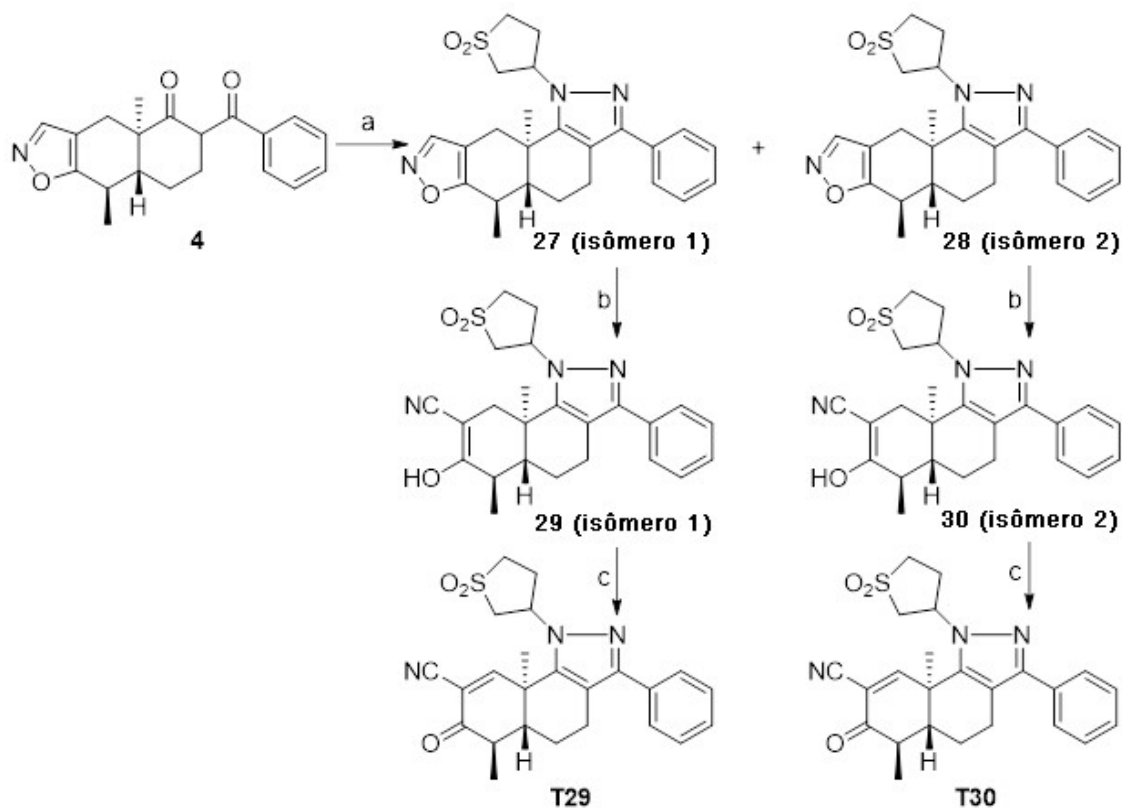
ESQUEMA 7



[0119] Reagentes e condições: a) $\text{ArNHNH}_2\cdot\text{xHCl}$, EtOH, micro-ondas; b) condição A: K_2CO_3 , MeOH, rt; ou condição B: NaOMe, MeOH, 55°C ; c) condição A: K_2CO_3 , MeOH, rt; ou condição B: NaOMe, MeOH, 55°C ; d) DBDMH, DMF, 0°C ; piridina, 55°C ; e) DBDMH, DMF, 0°C ; piridina, 55°C .

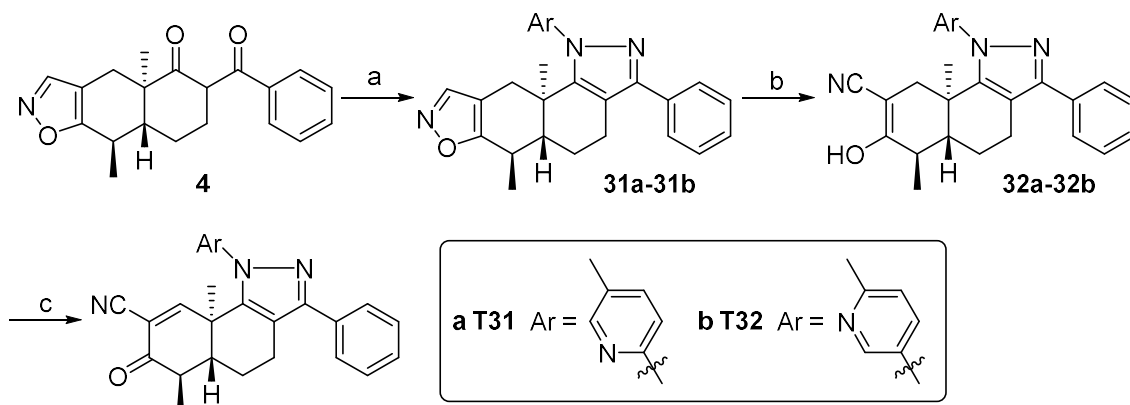
DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 55°C; ou condição B: DDQ, tolueno, 85°C.

ESQUEMA 8



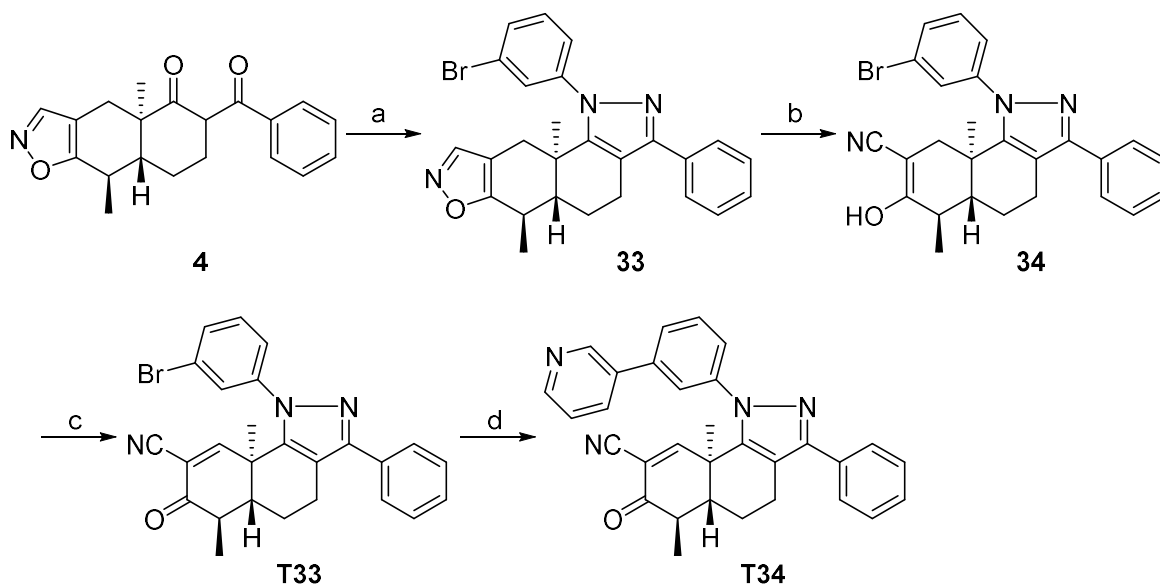
[0120] Reagentes e condições: a) dicloridrato de 1,1-dióxido de 3-hidrazinailtetra-hidrotiofeno, EtOH, micro-ondas, 120°C; b) K₂CO₃, MeOH, THF, rt; c) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 55°C.

ESQUEMA 9



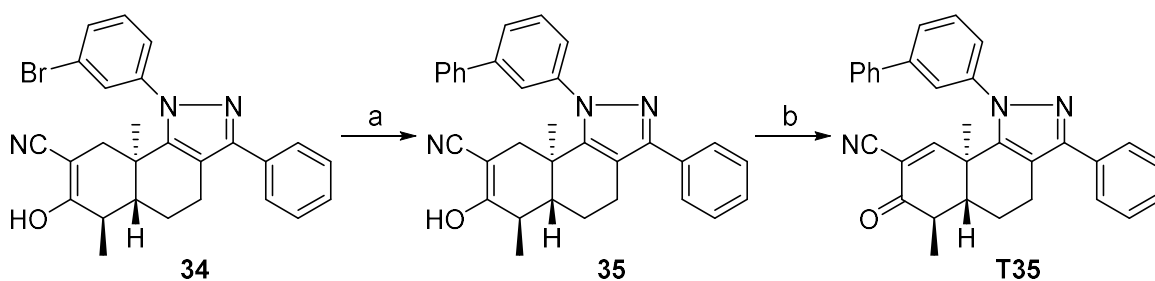
[0121] Reagentes e condições: a) ArNHNH₂·HCl, EtOH, micro-ondas; b) condição A (para 32a): NaOMe, MeOH, 55°C; ou condição B (para 32b): K₂CO₃, MeOH, rt; c) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 55°C.

ESQUEMA 10



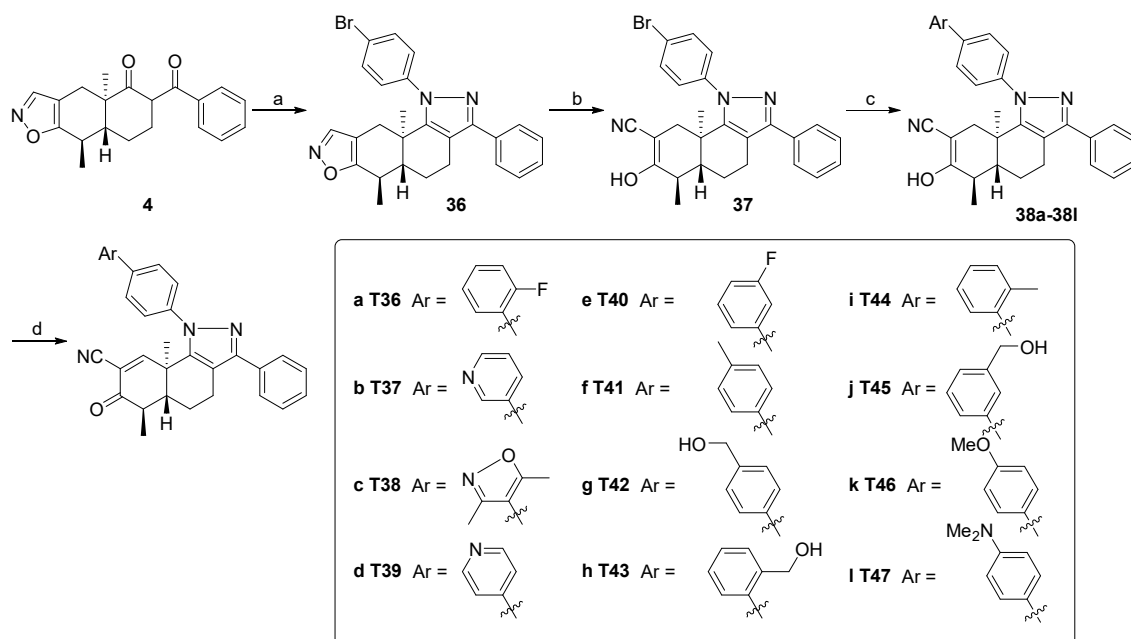
[0122] Reagentes e condições: a) 3-BrPhNHNH₂·HCl, EtOH, micro-ondas, 120°C; b) NaOMe, MeOH, 55°C; c) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 55°C; d) ácido 3-piridinilborônico, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, 1,4-dioxano, DMF, 90°C.

ESQUEMA 11



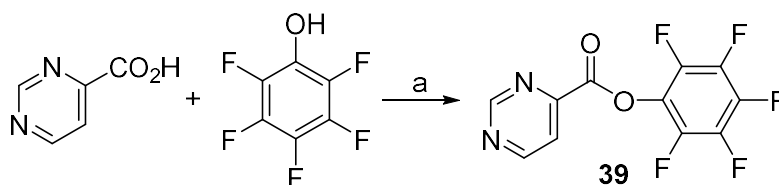
[0123] Reagentes e condições: a) PhB(OH)₂, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, 1,4-dioxano, DMF, 90°C; b) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 55°C.

ESQUEMA 12



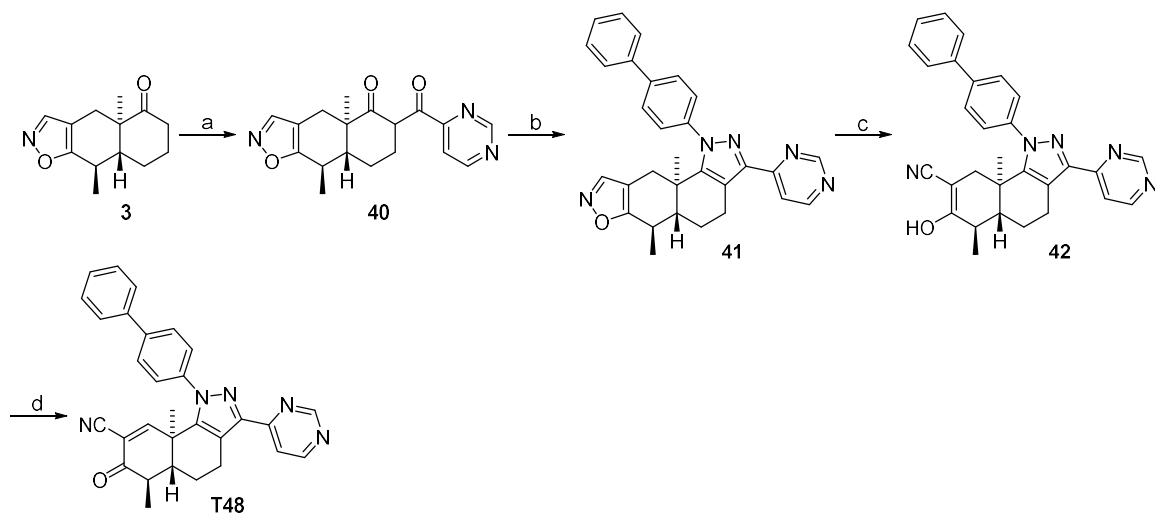
[0124] Reagentes e condições: a) 4-BrPhNHNH₂·HCl, EtOH, micro-ondas, 120°C; b) NaOMe, MeOH, 55°C; c) ArB(OH)₂, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, 1,4-dioxano, DMF, 90°C; d) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 55°C.

ESQUEMA 13



[0125] Reagentes e condições: a) DCC, 1,4-dioxano, rt.

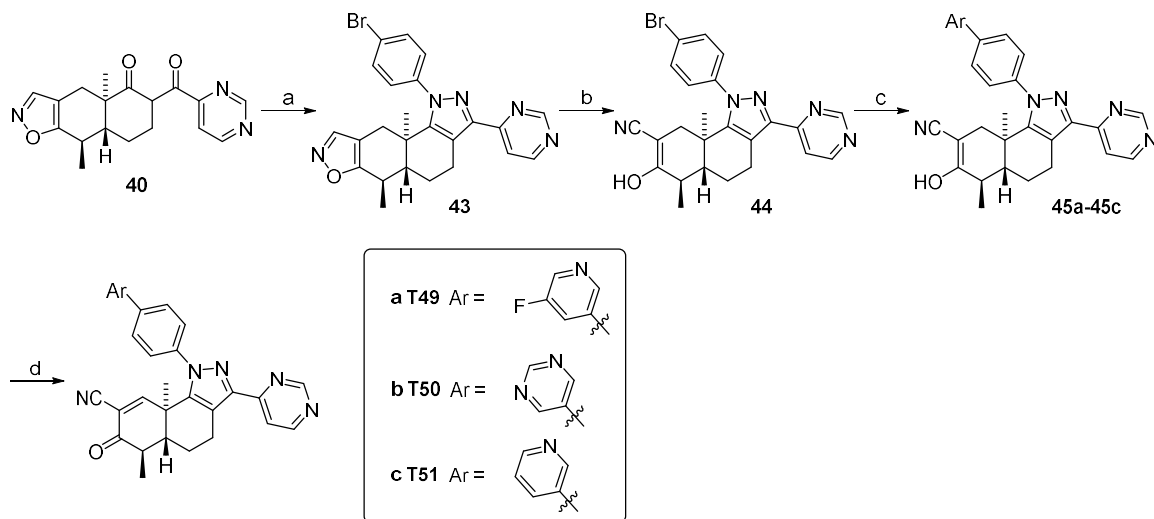
ESQUEMA 14



[0126] Reagentes e condições: a) 39, MgBr₂·OEt₂, DIPEA, CH₂Cl₂, rt; b)

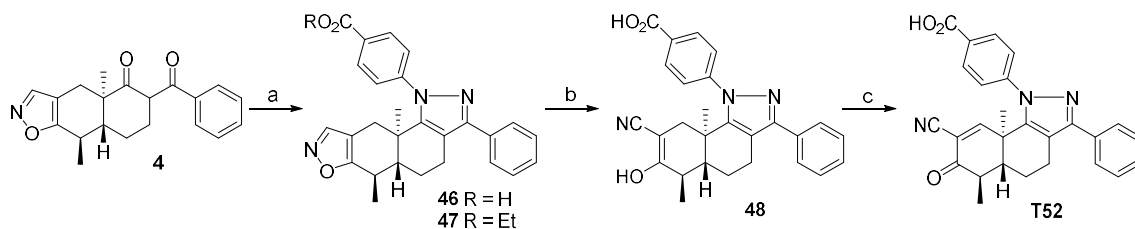
cloridrato de bifênil-4-il hidrazina, EtOH, micro-ondas, 120°C; c) K₂CO₃, MeOH, rt; d) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 15



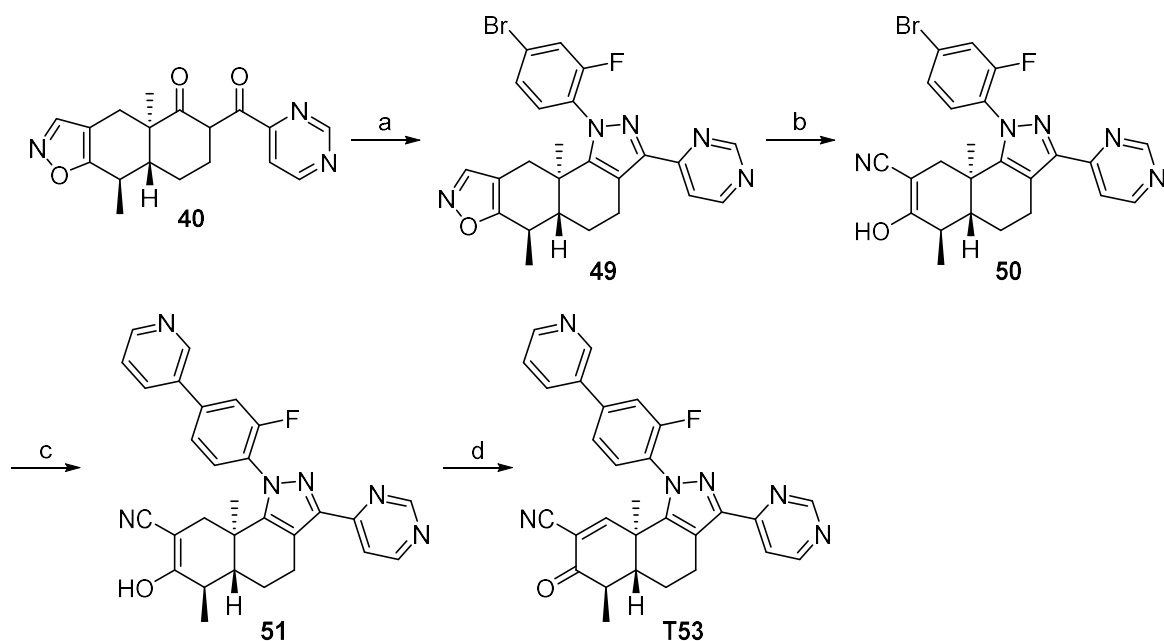
[0127] Reagentes e condições: a) cloridrato de (4-bromofenil)hidrazina, EtOH, micro-ondas, 100°C; b) K₂CO₃, MeOH, rt; c) ArB(OH)₂, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, 1,4-dioxano, DMF, 90°C; d) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 16



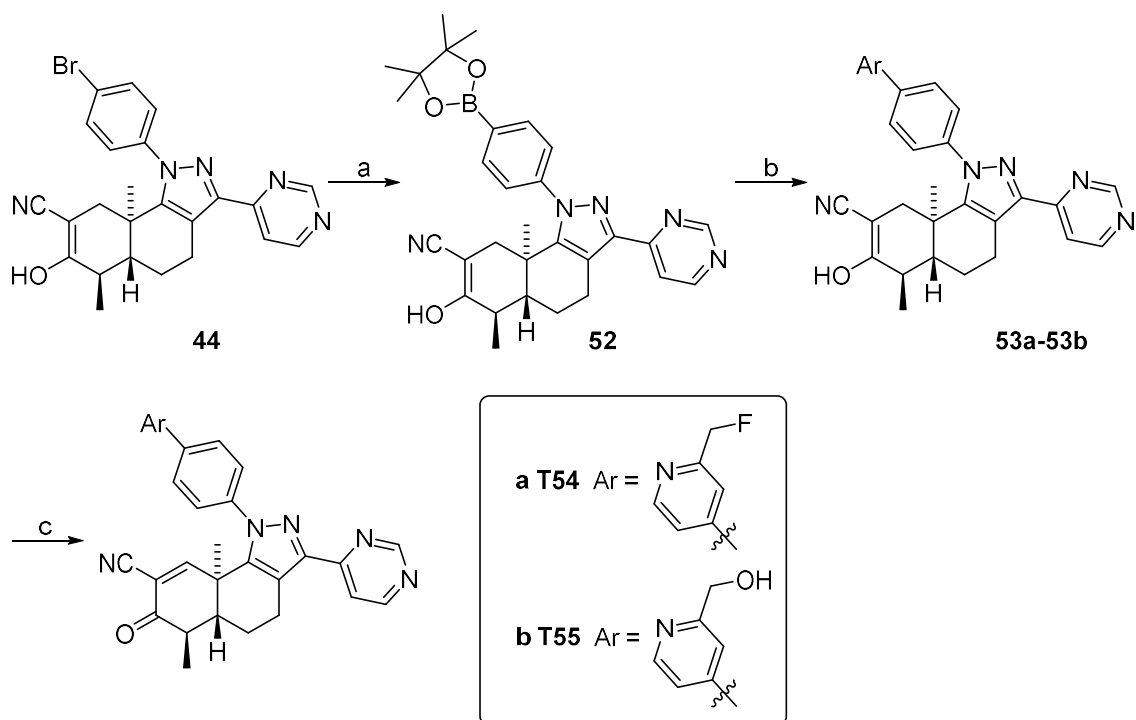
[0128] Reagentes e condições: a) cloridrato de ácido 4-hidrazinilbenzoico, EtOH, micro-ondas, 120°C; b) NaOMe, MeOH, 55°C; c) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 55°C.

ESQUEMA 17



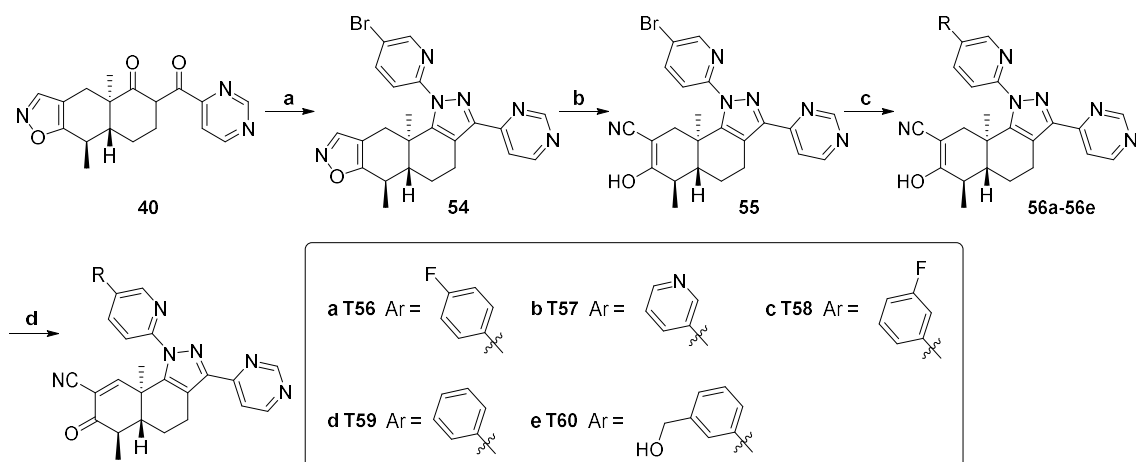
[0129] Reagentes e condições: a) 4-Br-2-F-PhNHNH₂·HCl, EtOH, 100°C; b) K₂CO₃, MeOH, rt; c) ácido piridina-3-borônico, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, 1,4-dioxano, DMF, micro-ondas, 90°C; d) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 55°C.

ESQUEMA 18



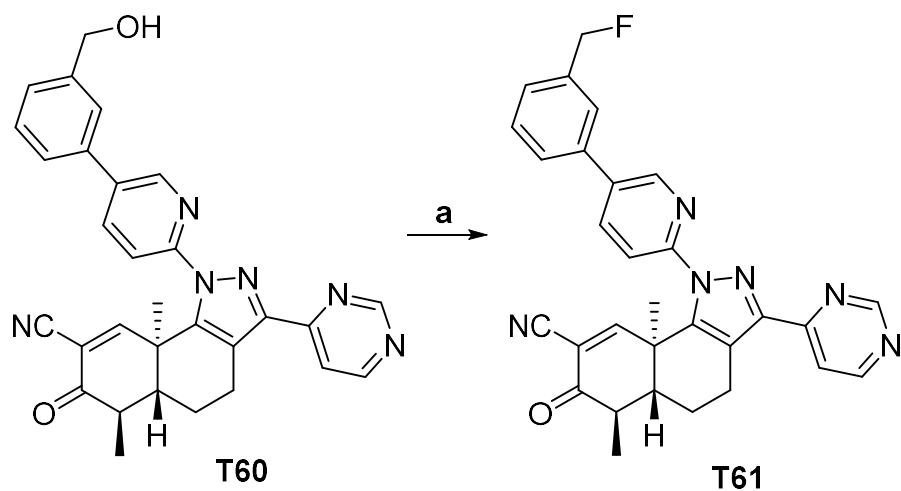
[0130] Reagentes e condições: a) bis(pinacolato)diboro, KOAc, Pd(dppf)Cl₂, 1,4-dioxano, 100°C; b) ArBr, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, 1,4-dioxano, DMF, 100°C; c) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 19



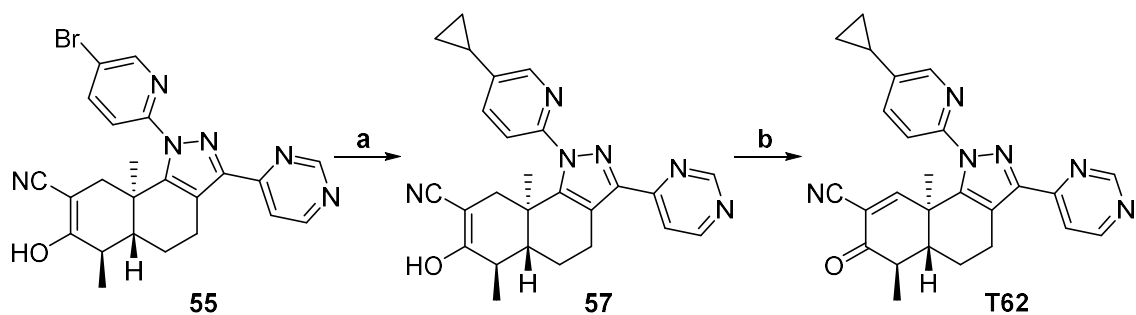
[0131] Reagentes e condições: a) i) cloridrato de 5-bromo-2-hidrazinilpiridina, EtOH, micro-ondas, 100°C; b) K_2CO_3 , MeOH, rt; c) ácido arilborônico, K_3PO_4 , $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, DMF, 90°C; d) Br_2 em CH_2Cl_2 (para T56-T59) ou DBDMH (para T60), DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 20



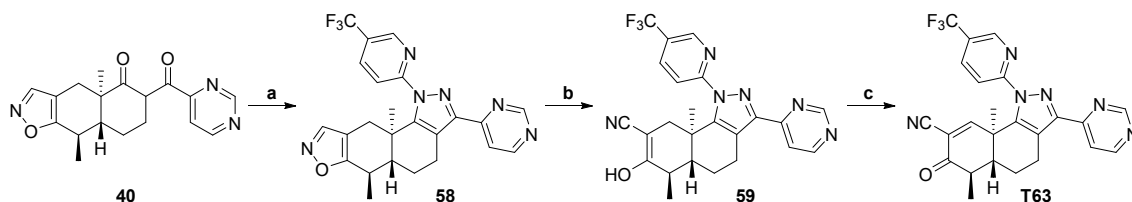
[0132] Reagentes e condições: a) DAST, CH_2Cl_2 , -78°C.

ESQUEMA 21



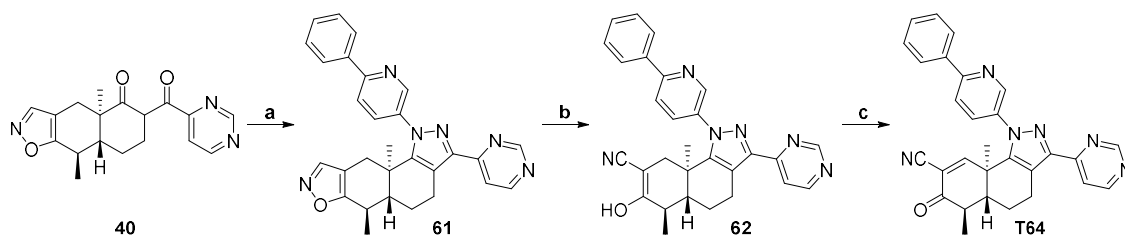
[0133] Reagentes e condições: a) ciclopropiltrifluoroborato de potássio, K_3PO_4 , RuPhos, tolueno, água, $Pd(OAc)_2$, $95^\circ C$; b) DBDMH, DMF, $0^\circ C$; piridina, $60^\circ C$.

ESQUEMA 22



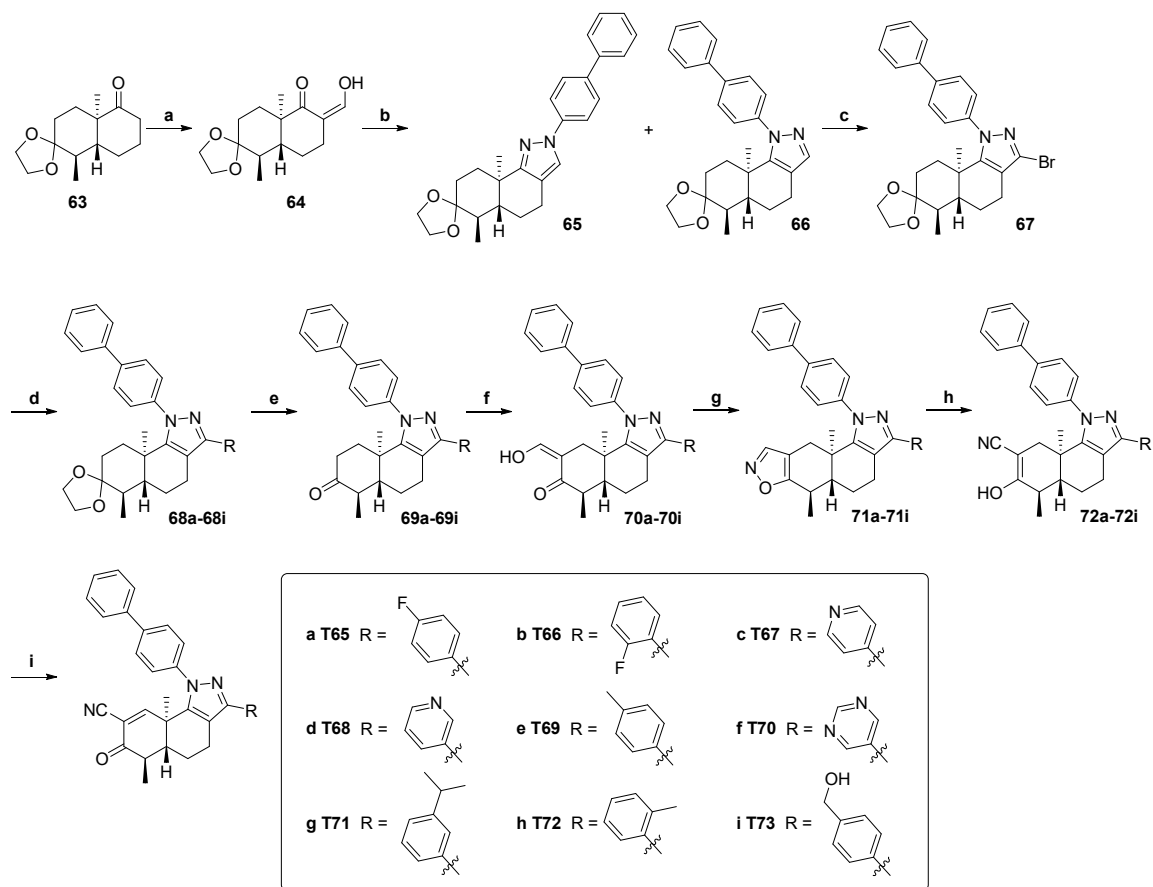
[0134] Reagentes e condições: a) 2-hidrazinil-5-(trifluorometil)piridina, HCl 4 N em 1,4-dioxano, EtOH, micro-ondas, $100^\circ C$; b) K_2CO_3 , MeOH, rt; c) DBDMH, DMF, $0^\circ C$; piridina, $60^\circ C$.

ESQUEMA 23



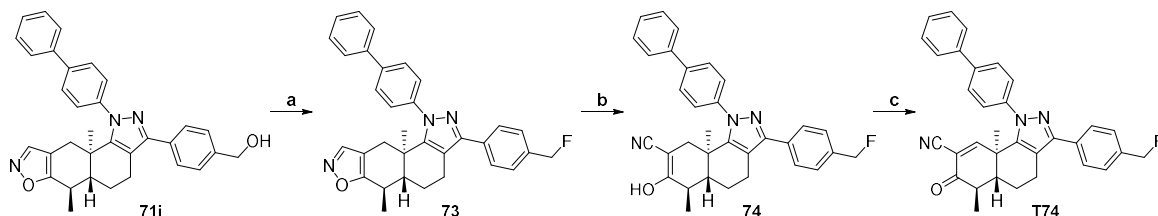
[0135] Reagentes e condições: a) cloridrato de 5-hidrazino-2-fenilpiridina, EtOH, micro-ondas, $100^\circ C$; b) K_2CO_3 , MeOH, rt; c) DBDMH, DMF, $0^\circ C$; piridina, $60^\circ C$.

ESQUEMA 24



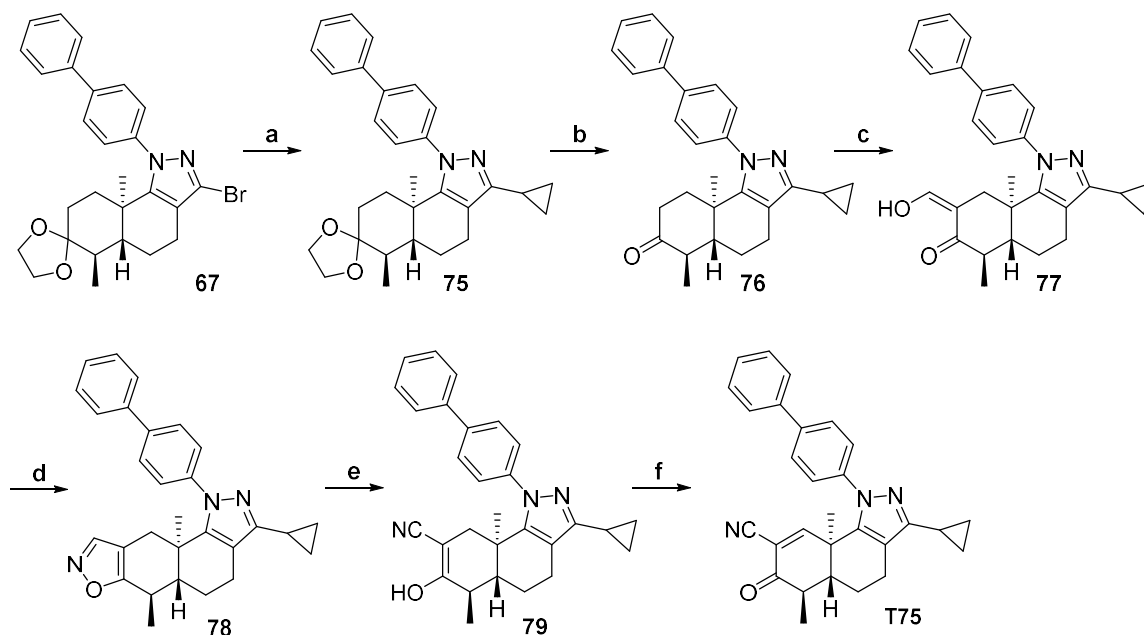
[0136] Reagentes e condições: a) HCO_2Et , NaOMe , MeOH , benzeno, rt; b) bifênil-4-il-hidrazina, AcOH , EtOH , rt; c) Br_2 , Na_2CO_3 , CH_2Cl_2 , -10°C ; d) ácido arilborônico, K_3PO_4 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1,4-dioxano, DMF ; e) HCl aquoso 3 N, MeOH , rt; f) HCO_2Et , NaOMe , MeOH , rt; g) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, AcOH , EtOH , 60°C ; h) K_2CO_3 , MeOH , rt; i) DBDMH , DMF , 0°C ; piridina, 60°C .

ESQUEMA 25



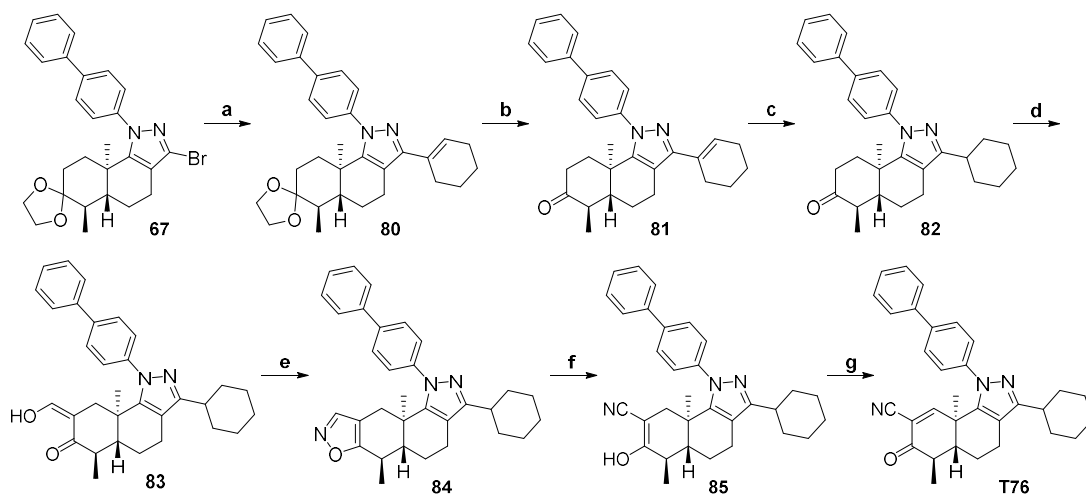
[0137] Reagentes e condições: a) DAST , CH_2Cl_2 , 0°C ; b) K_2CO_3 , MeOH , rt; c) DBDMH , DMF , 0°C ; piridina, 60°C .

ESQUEMA 26



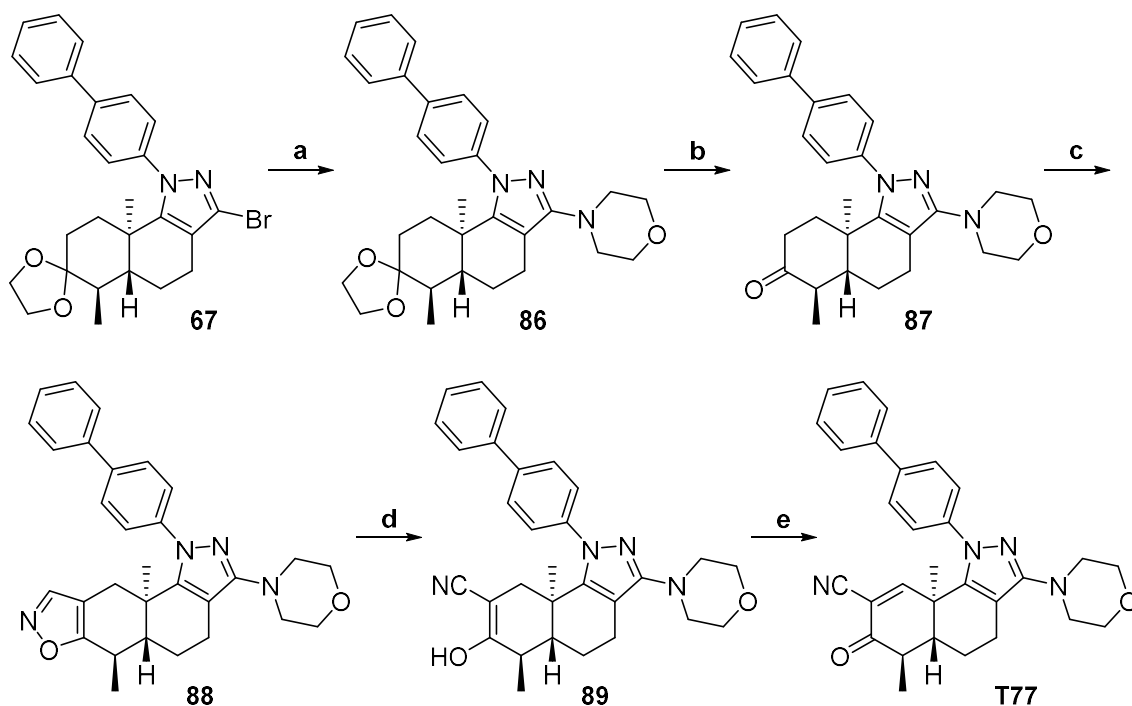
[0138] Reagentes e condições: a) ciclopropiltrifluoroborato de potássio, K_3PO_4 , RuPhos, tolueno, água, $Pd(OAc)_2$, $125^\circ C$; b) HCl aquoso 3 N, MeOH, rt; c) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; d) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, $60^\circ C$; e) K_2CO_3 , MeOH, rt; f) DBDMH, DMF, $0^\circ C$; piridina, $60^\circ C$.

ESQUEMA 27



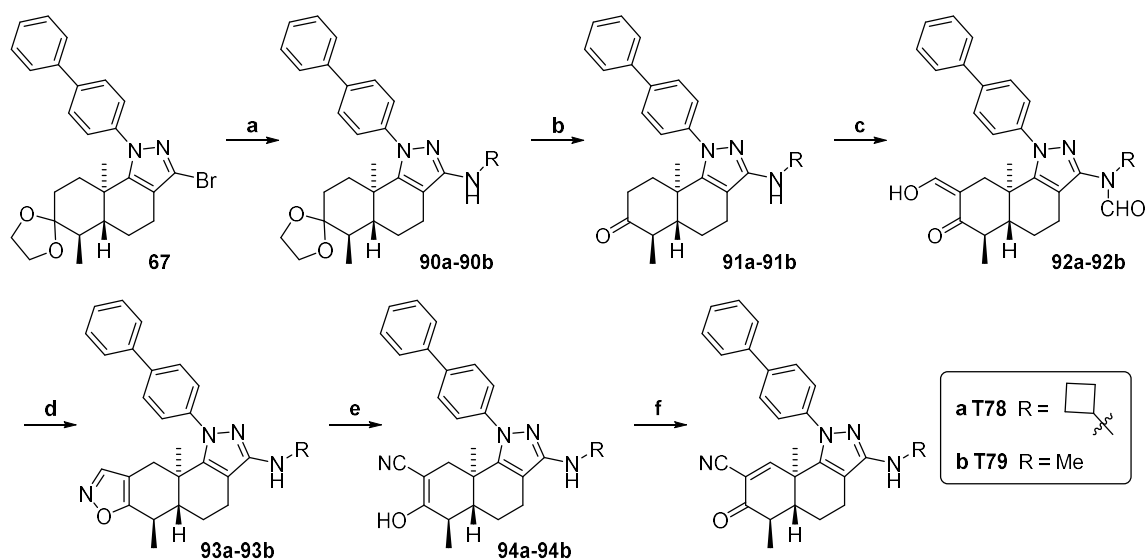
[0139] Reagentes e condições: a) éster pinacólico de ácido 1-ciclo-hexen-1-il-borônico, K_3PO_4 , $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, $100^\circ C$; b) HCl aquoso 3 N, MeOH, rt; c) H_2 , 10% de Pd/C, EtOAc, rt; d) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, $60^\circ C$; f) K_2CO_3 , MeOH, rt; g) DBDMH, DMF, $0^\circ C$; piridina, $60^\circ C$.

ESQUEMA 28



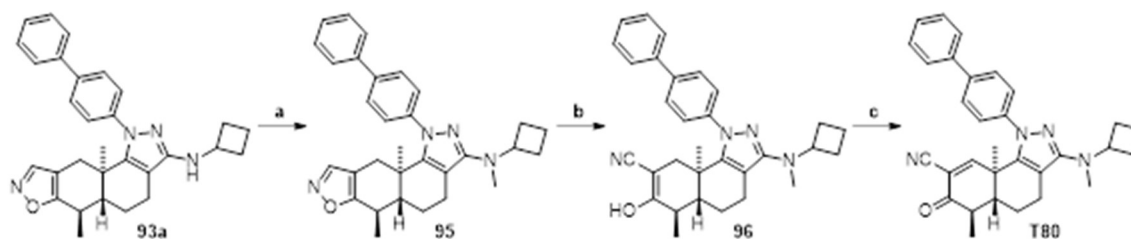
[0140] Reagentes e condições: a) morfolina, t-BuXPhosPd-G3, XPhos, NaOBu^t, 1,4-dioxano, 120°C; b) HCl aquoso 3 N, THF, rt a 50°C; c) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, rt; HCl aquoso 6 N, NH₂OH·HCl, EtOH, 55°C; d) K₂CO₃, MeOH, rt; e) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 29



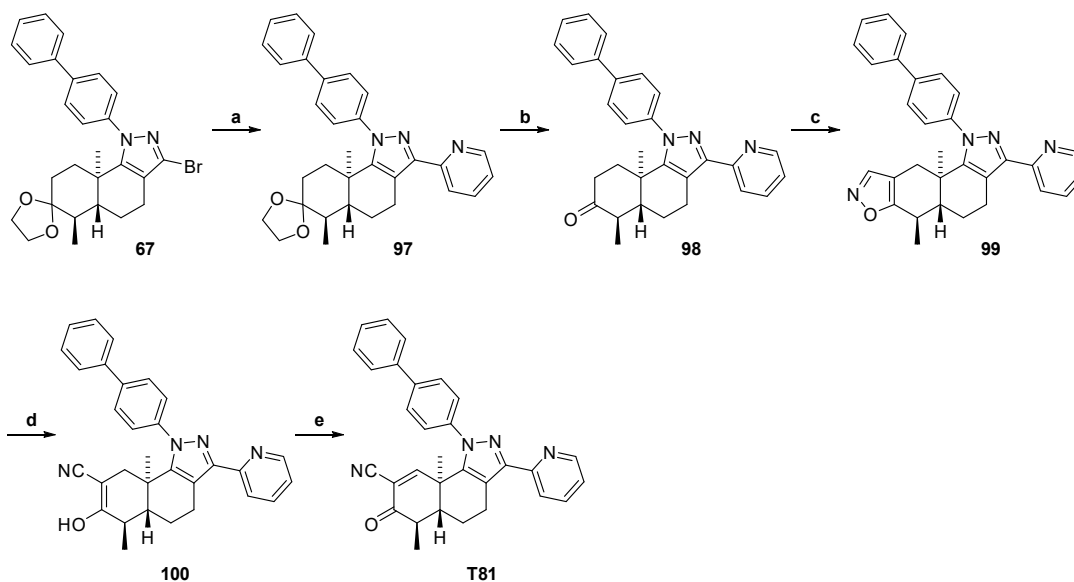
[0141] Reagentes e condições: a) ciclobutilamina (para 90a) ou MeNH₂·HCl (para 90b), t-BuXPhosPd-G3, XPhos, NaOBu^t, 1,4-dioxano, 120°C; b) HCl aquoso 3 N, THF, rt; c) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, rt; d) NH₂OH·HCl, HCl aquoso 6 N, EtOH, 55°C; e) K₂CO₃, MeOH, rt; f) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 30



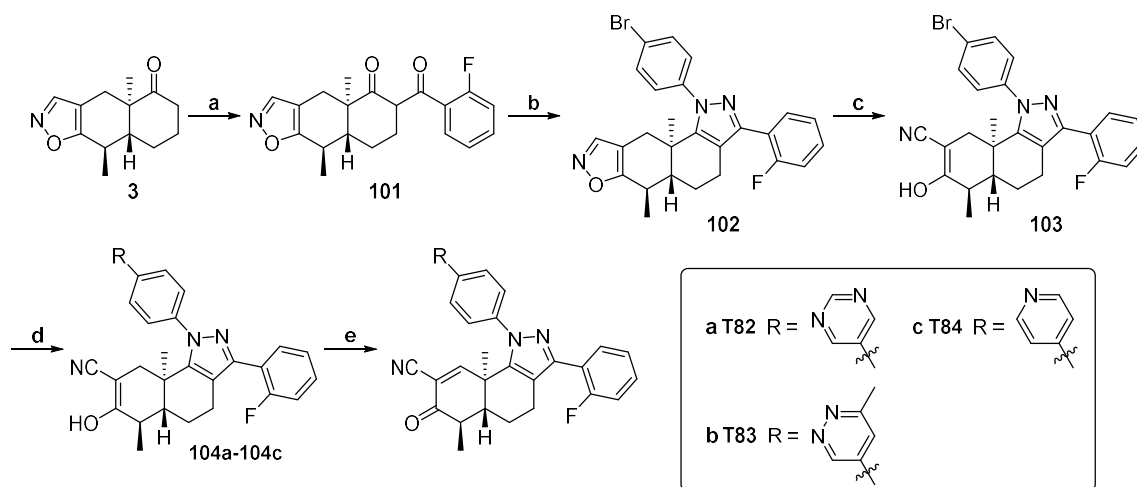
[0142] Reagentes e condições: a) HCO_2H , 37% de HCHO aq., 1,4-dioxano, 85°C ; b) K_2CO_3 , MeOH, rt; c) DBDMH, DMF, 0°C ; piridina, 60°C .

ESQUEMA 31



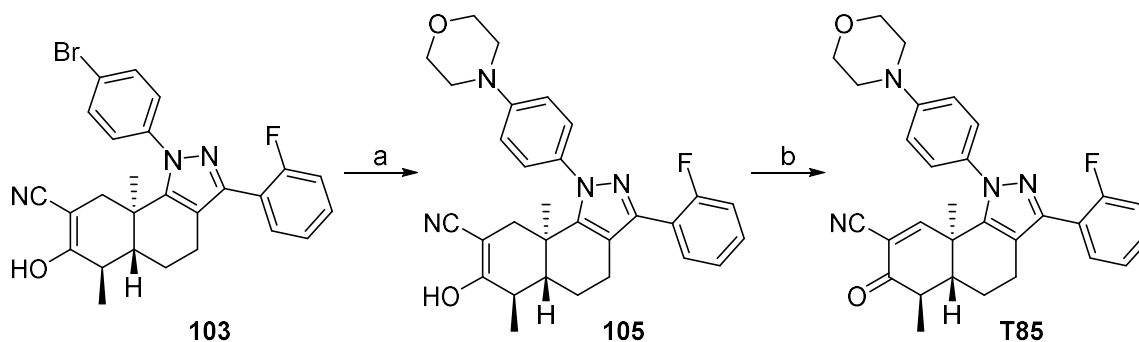
[0143] Reagentes e condições: a) 2-tri-n-butilestanilpiridina, t-BuXPhosPd-G3, XPhos, NaOBu^t , 1,4-dioxano, 150°C ; b) HCl aquoso 3 N, THF, rt; c) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; HCl aquoso 6 N, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH, 55°C ; d) K_2CO_3 , MeOH, rt; e) DBDMH, DMF, 0°C ; piridina, 60°C .

ESQUEMA 32



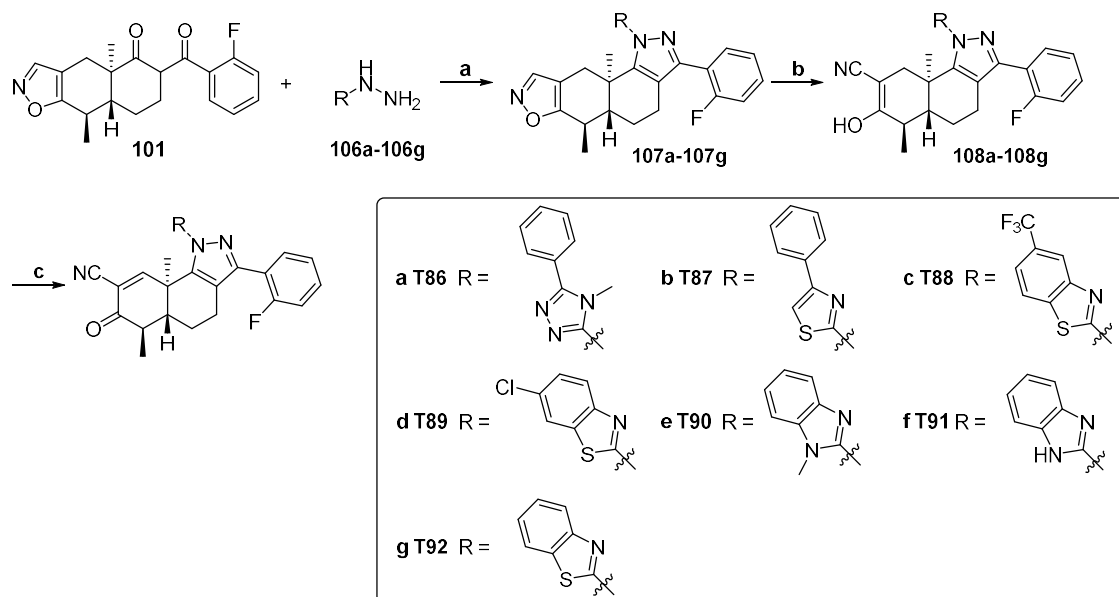
[0144] Reagentes e condições: a) cloreto de 2-fluorobenzofila, $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DIPEA, CH_2Cl_2 , rt; b) cloridrato de 4-bromo-fenil-hidrazina, EtOH, micro-ondas, 120°C ; c) K_2CO_3 , MeOH, rt; d) ácido arilborônico (ou éster pinacólico de ácido arilborônico), K_3PO_4 (ou K_2CO_3), catalisador de paládio, 1,4-dioxano/DMF, 90°C ; e) Br_2 , DMF, 0°C ; piridina, 60°C .

ESQUEMA 33



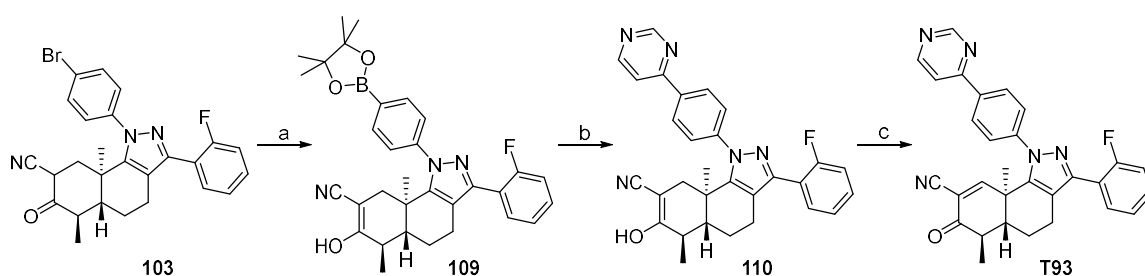
[0145] Reagentes e condições: a) morfolina, $t\text{-BuXPhosPd-G3}$, XPhos, NaOBu^t , 1,4-dioxano, 120°C ; b) DDQ, tolueno, rt.

ESQUEMA 34



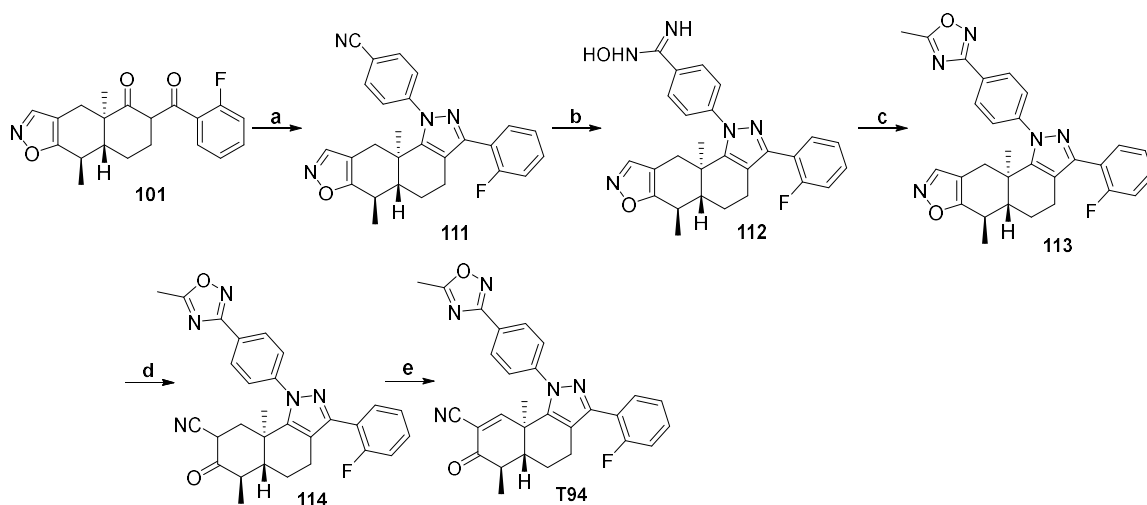
[0146] Reagentes e condições: a) HCl aquoso 12 N, EtOH, micro-ondas, 100°C; b) K_2CO_3 , MeOH, rt; c) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 55°C.

ESQUEMA 35



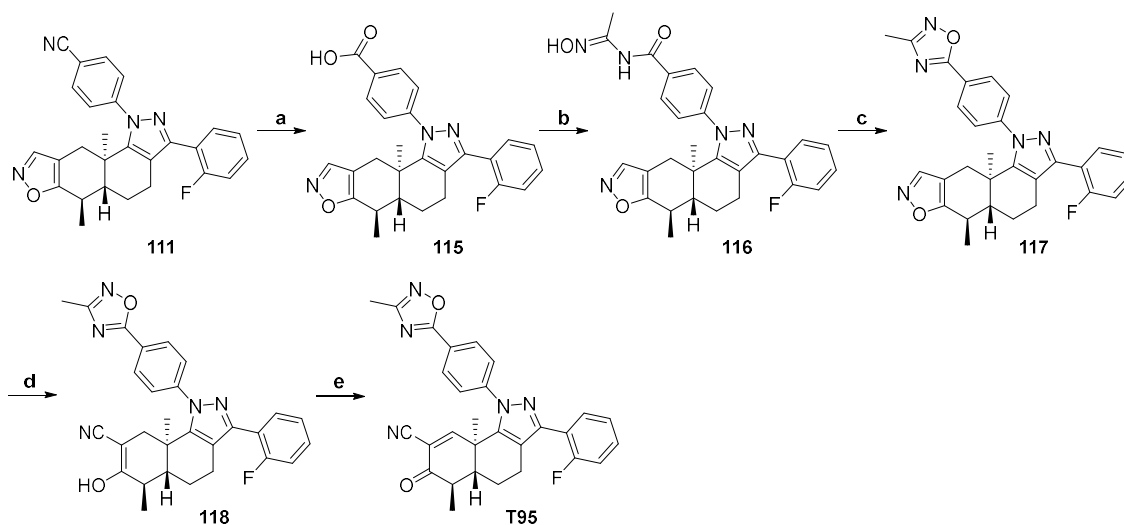
[0147] Reagentes e condições: a) bis(pinacolato)diboro, KOAc, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-dioxano, 100°C; b) 4-cloropirimidina, K_3PO_4 , $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, DMF, 100°C; c) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 36



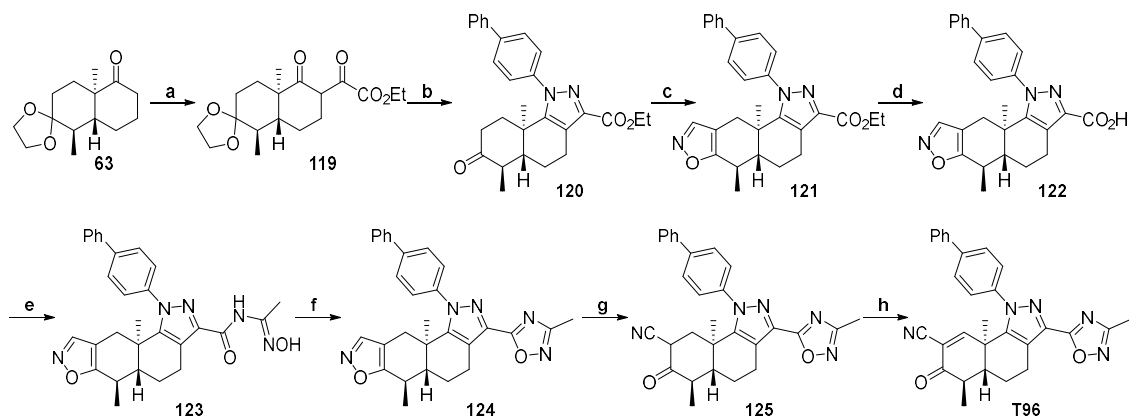
[0148] Reagentes e condições: a) cloridrato de 4-cianofenil-hidrazina, EtOH, micro-ondas, 120°C; b) NH_2OH aq., EtOH, 50°C; c) dimetilacetamida dimetilacetal, 1,4-dioxano, 60°C; d) K_2CO_3 , MeOH, rt; e) Br_2 , CH_2Cl_2 , DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 37



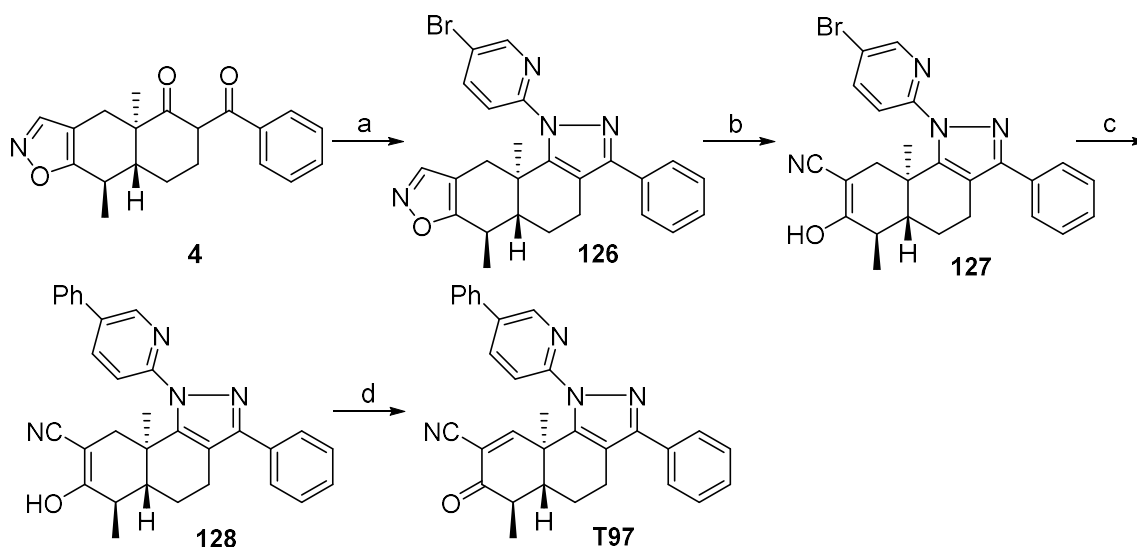
[0149] Reagentes e condições: a) 50% de H_2SO_4 aq., 130°C; b) i) $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , 0°C à rt; ii) *N*-hidroxiacetamida, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C à rt; c) T_3P , 1,4-dioxano, 90°C; d) K_2CO_3 , MeOH, rt; e) Br_2 , CH_2Cl_2 , DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 38



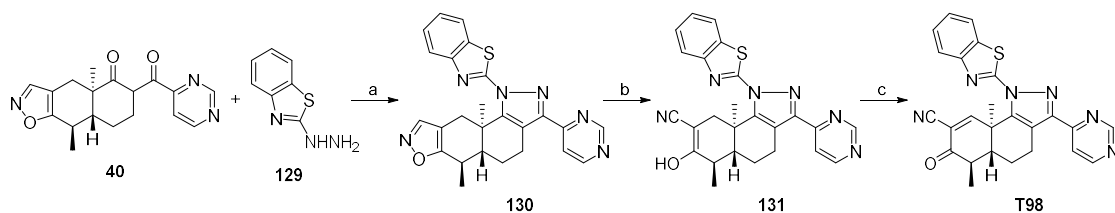
[0150] Reagentes e condições: a) oxalato de dietila, NaH, THF, 80°C; b) i) cloridrato de bifênil-4-il-hidrazina, EtOH, micro-ondas, 120°C; ii) HCl aquoso 3 N, THF; c) i) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, rt; ii) NH₂OH·HCl, EtOH, HCl aquoso 12 N, 55°C; d) 50% de H₂SO₄ aq., 130°C; e) i) (COCl)₂, CH₂Cl₂, 0°C à rt; ii) *N*-hidroxiacetamida, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C à rt; f) T₃P, 1,4-dioxano, 90°C; g) K₂CO₃, MeOH, rt; h) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 39



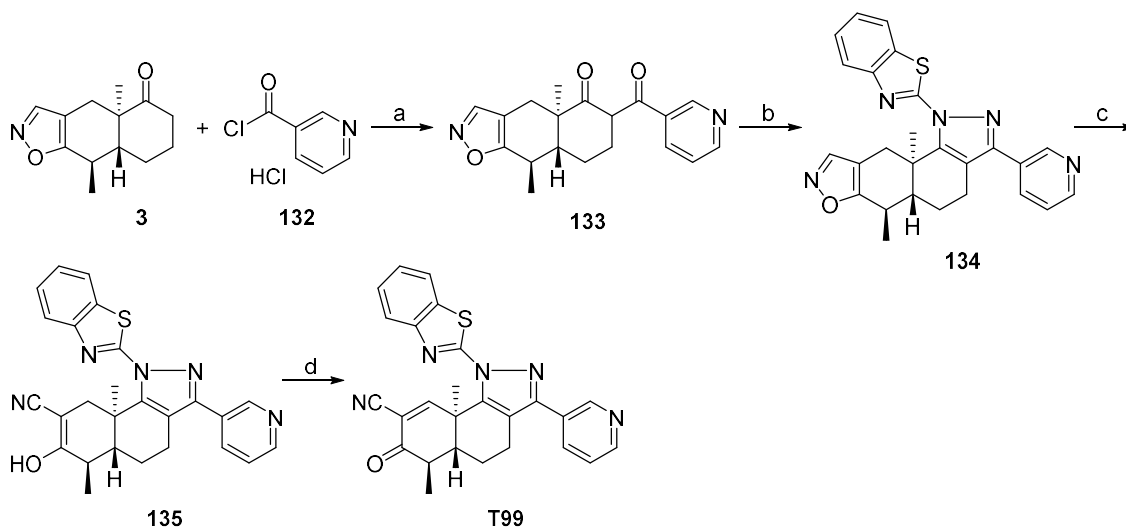
[0151] Reagentes e condições: a) 5-bromo-2-hidrazinilpiridina, HCl aquoso 6 N, EtOH, micro-ondas, 120°C; b) NaOMe, MeOH, 55°C; c) PhB(OH)₂, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, 1,4-dioxano, DMF, 90°C; d) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 55°C.

ESQUEMA 40



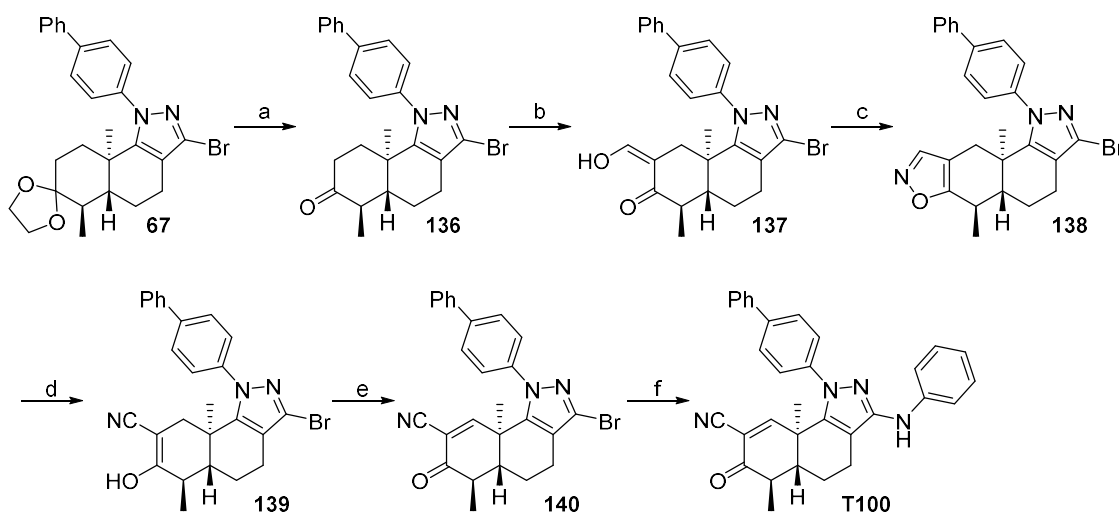
[0152] Reagentes e condições: a) HCl aquoso 12 N, EtOH, micro-ondas, 100°C; b) K₂CO₃, MeOH, rt; c) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 55°C.

ESQUEMA 41



[0153] Reagentes e condições: a) MgBr₂·OEt₂, DIPEA, CH₂Cl₂, rt; b) 129, HCl aquoso 12 N, EtOH, micro-ondas, 100°C; c) K₂CO₃, MeOH, rt; d) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 55°C.

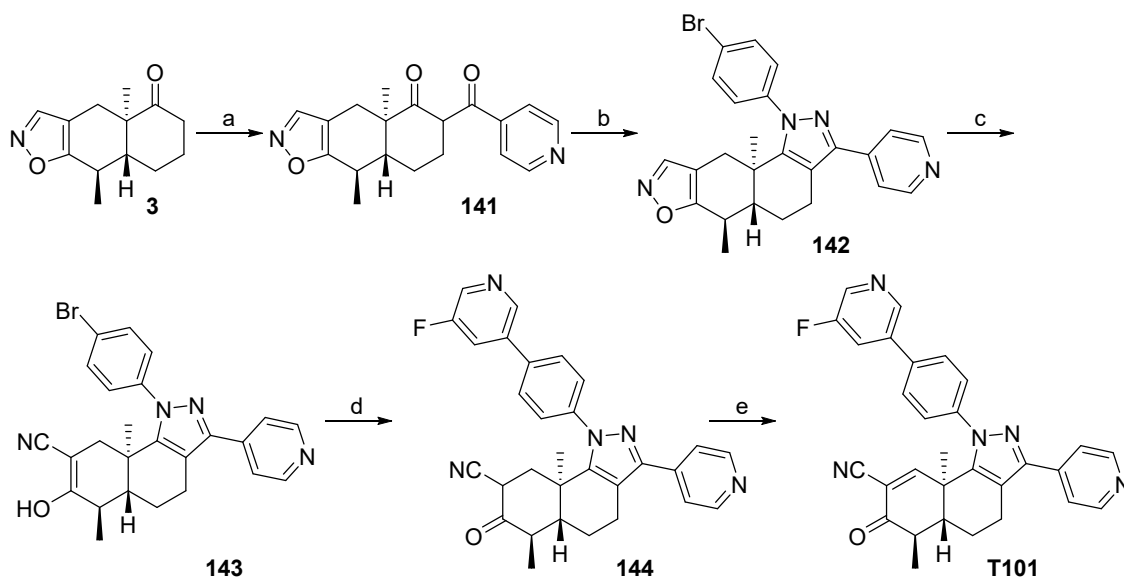
ESQUEMA 42



[0154] Reagentes e condições: a) HCl aquoso 6 N, THF, rt; b) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 0°C à rt; c) H₂NOH-HCl, HCl aquoso 6 N, EtOH, 60°C; d) K₂CO₃,

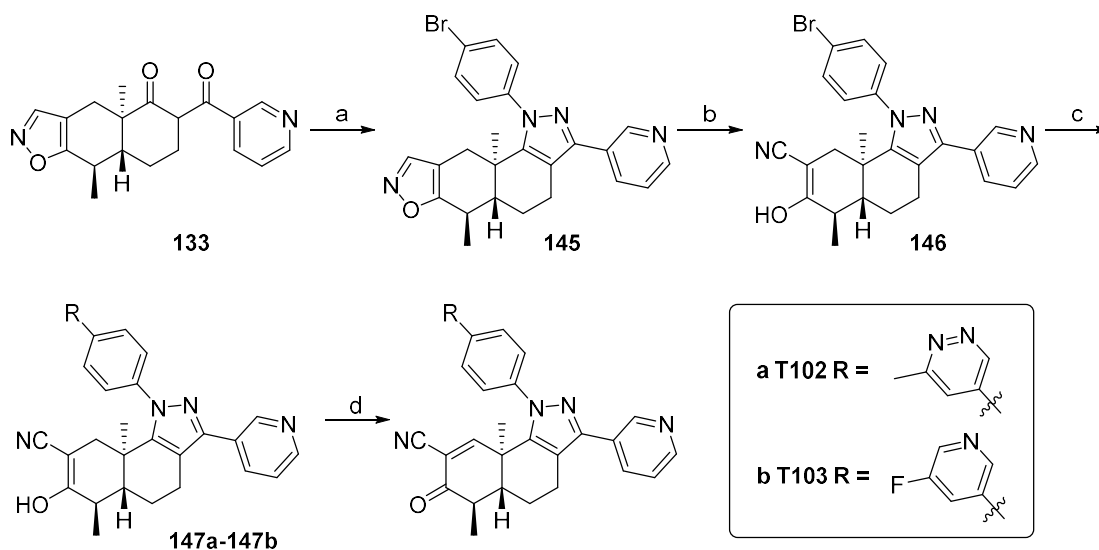
MeOH, rt; e) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C; f) anilina, *t*-BuXPhosPd-G3, XPhos, NaOBu^t, 1,4-dioxano, 120°C.

ESQUEMA 43



[0155] Reagentes e condições: a) cloridrato de cloreto de isonicotinóila, MgBr₂·OEt₂, DIPEA, CH₂Cl₂, rt; b) cloridrato de (4-bromofenil)hidrazina, EtOH, micro-ondas, 120°C; c) K₂CO₃, MeOH, rt; d) ácido 5-fluoropiridina-3-borônico, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, 1,4-dioxano, DMF, 90°C; e) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

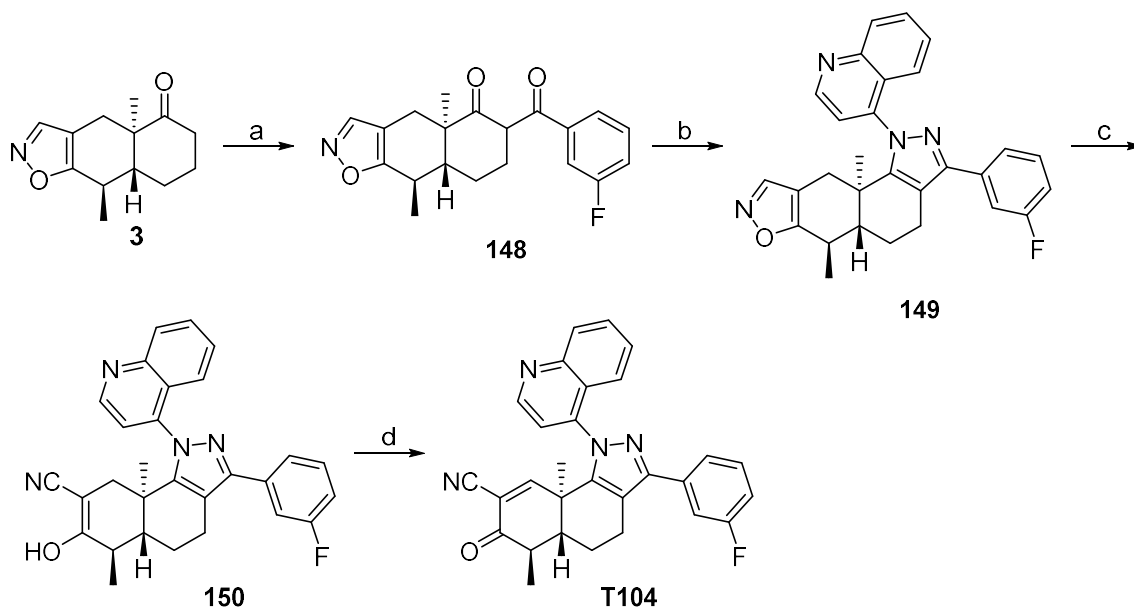
ESQUEMA 44



[0156] Reagentes e condições: a) cloridrato de (4-bromofenil)hidrazina, EtOH, micro-ondas, 100°C; b) K₂CO₃, MeOH, rt; c) 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridazina, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, 1,4-dioxano, H₂O, 120°C (para 147a);

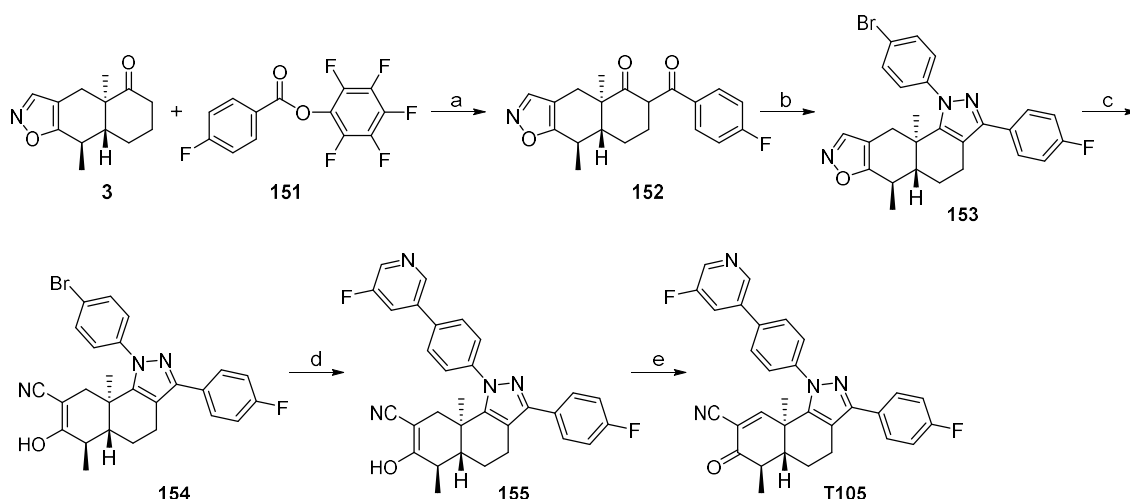
ácido 5-fluoropiridina-3-borônico, K_3PO_4 , $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, DMF, 90°C (for 147b); d) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 45



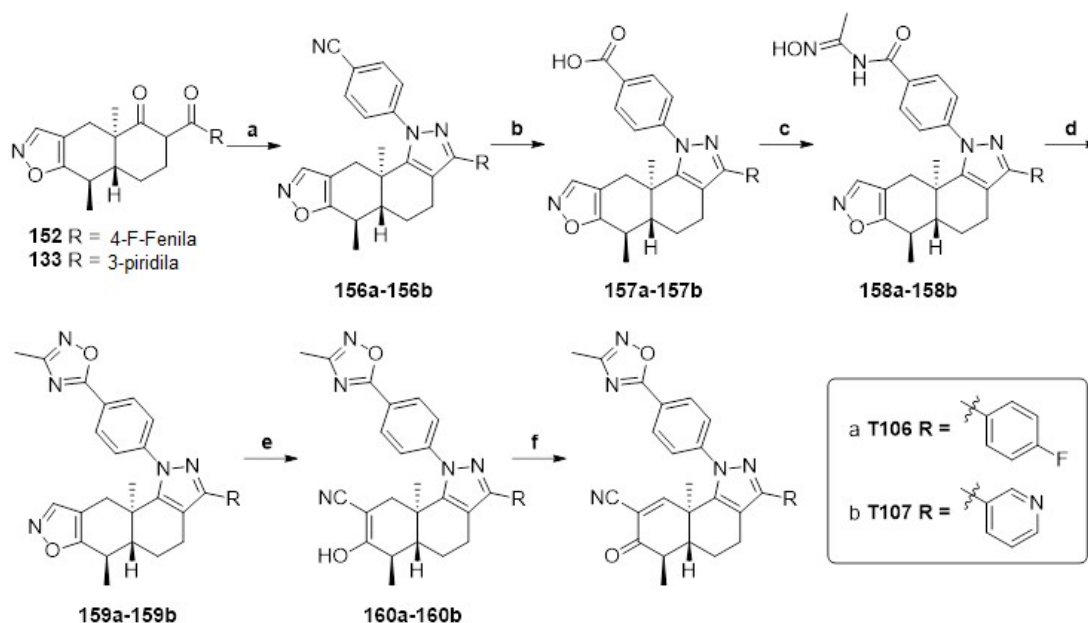
[0157] Reagentes e condições: a) 3-F-PhCOCl, $MgBr_2 \cdot OEt_2$, DIPEA, CH_2Cl_2 , rt; b) cloridrato de 4-hidrazinoquinolina, EtOH, micro-ondas, 100°C; c) K_2CO_3 , MeOH, rt; d) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 46



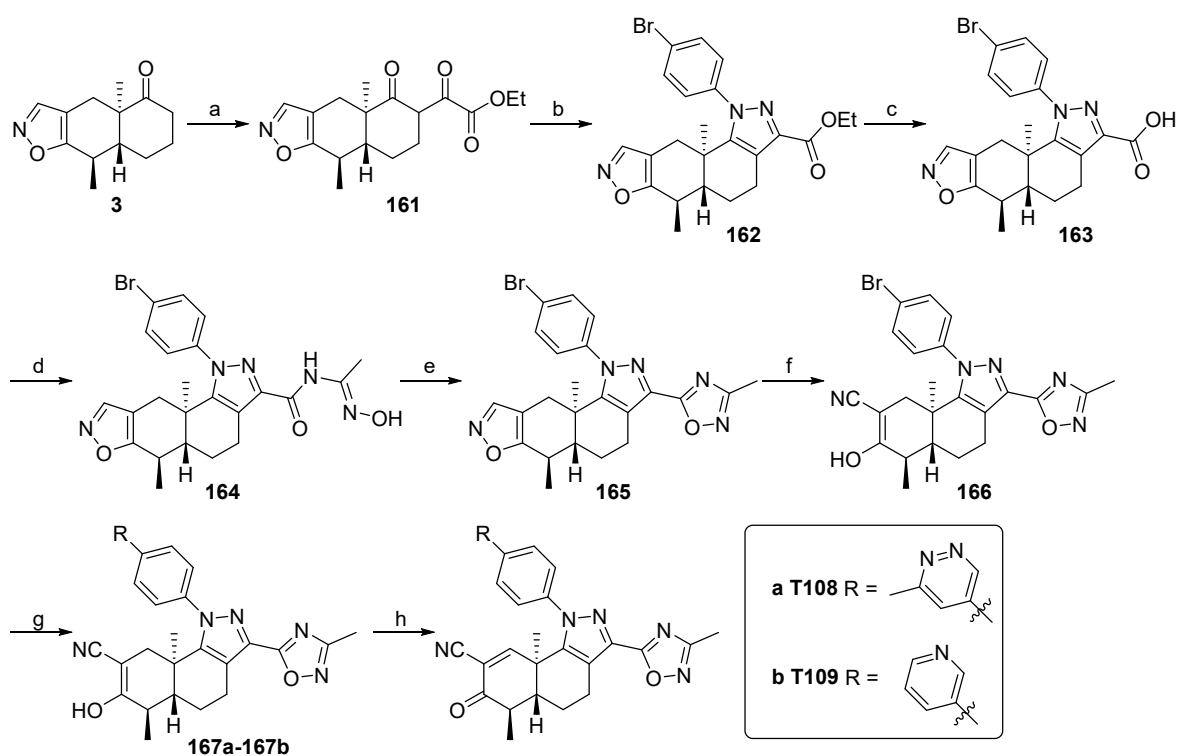
[0158] Reagentes e condições: a) $MgBr_2 \cdot Et_2O$, DIPEA, CH_2Cl_2 , rt; b) cloridrato de 4-bromo-fenil-hidrazina, EtOH, micro-ondas, 120°C; c) K_2CO_3 , MeOH, rt; d) ácido 5-fluoropiridina-3-borônico, K_3PO_4 , $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano/DMF, 90°C; e) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 47



[0159] Reagentes e condições: a) cloridrato de 4-cianofenil-hidrazina, EtOH, micro-ondas, 120°C; b) 50% de H₂SO₄ aq., 130°C; c) i) (COCl)₂, CH₂Cl₂, 0°C à rt; ii) *N*-hidroxiacetamida, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C à rt; d) T₃P, 1,4-dioxano, 90°C; e) K₂CO₃, MeOH, rt; f) DBDMH (para T106) ou Br₂ em CH₂Cl₂ (para T107), DMF, 0°C; piridina, 60°C.

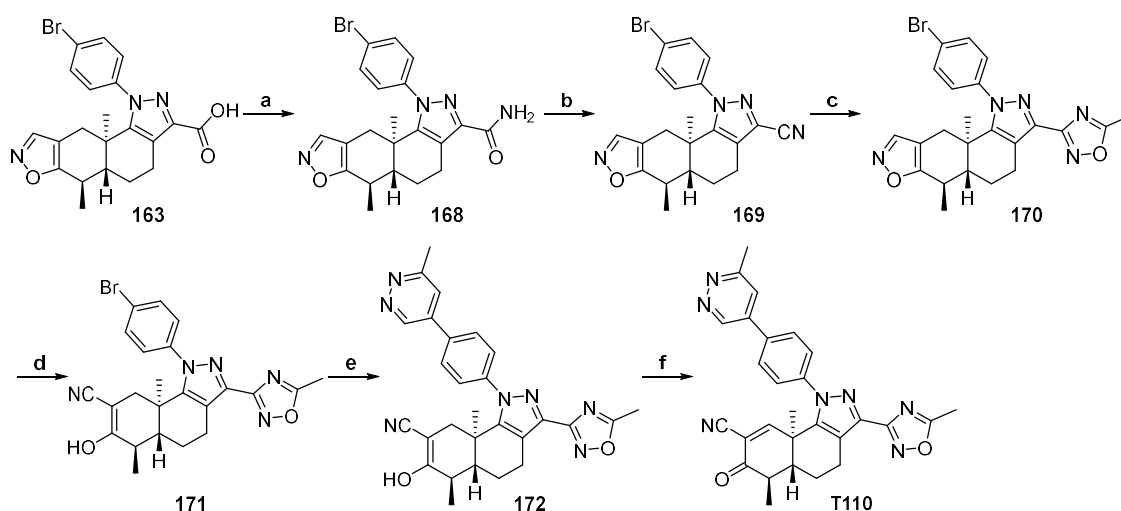
ESQUEMA 48



[0160] Reagentes e condições: a) 2-cloro-2-oxoacetato de etila, MgBr₂·OEt₂,

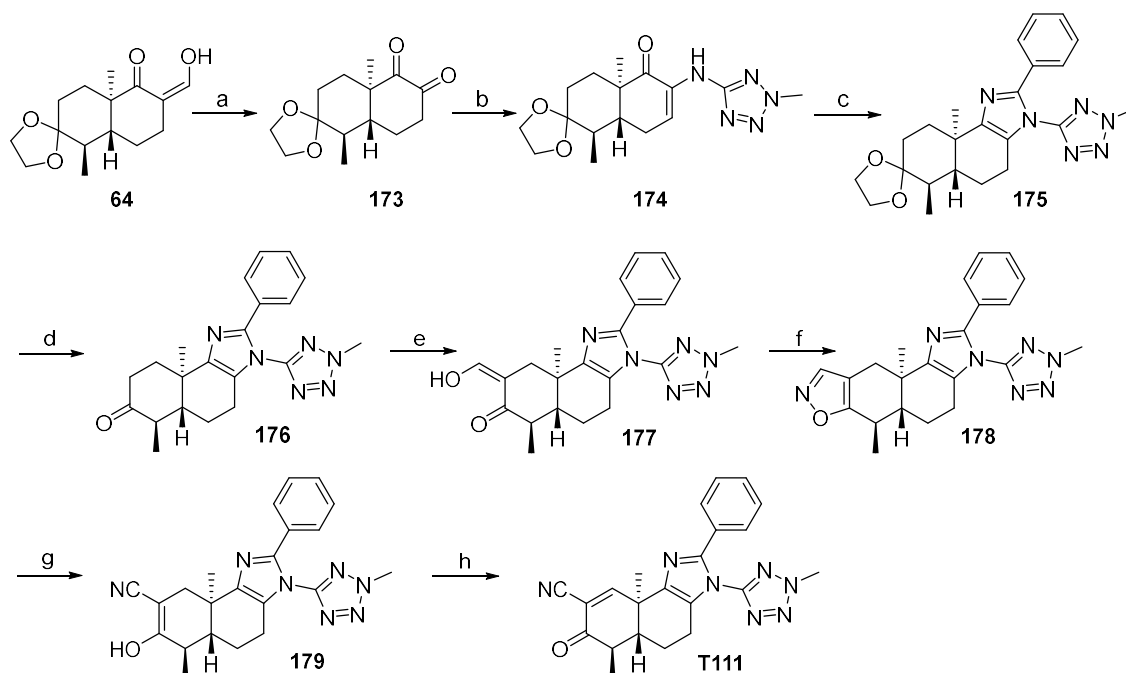
DIPEA, CH₂Cl₂, rt; b) 4-Br-PhNHNH₂·HCl, EtOH, micro-ondas, 120°C; c) 50% de H₂SO₄ aq., 130°C; d) i) (COCl)₂, CH₂Cl₂, 0°C à rt; ii) *N*-hidroxiacetamida, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C à rt; e) T₃P, 1,4-dioxano, 90 °C; f) K₂CO₃, MeOH, rt; g) 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridazina (para 167a) ou ácido piridin-3-ilborônico (para 167b), K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, 1,4-dioxano/DMF, 90°C; h) Br₂ em CH₂Cl₂, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 49



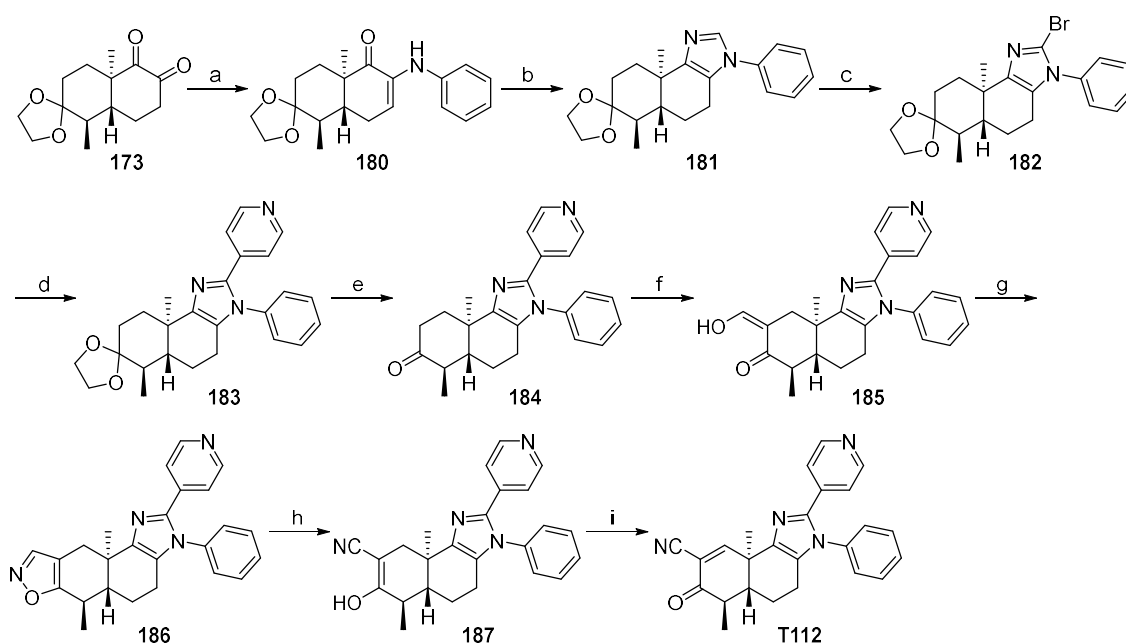
[0161] Reagentes e condições: a) i) (COCl)₂, CH₂Cl₂, 0°C à rt; ii) amônia aq., THF, 0°C à rt; b) TFAA, Et₃N, CH₂Cl₂, rt; c) i) NH₂OH aq., EtOH, 50°C; ii) dimetilacetamida dimetilacetal, 1,4-dioxano, 60°C; d) K₂CO₃, MeOH, rt; e) 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridazina, K₃PO₄, Pd(dppf)Cl₂, 1,4-dioxano, DMF, 90°C; f) Br₂ em CH₂Cl₂, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 50



[0162] Reagentes e condições: a) ozônio, CH_2Cl_2 , -78°C ; Me_2S , rt; b) 2-metil-2H-tetrazol-5-amina, $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, benzeno, refluxo; c) benzaldeído, NH_4OAc , EtOH, 80°C ; d) HCl aq., MeOH, rt; e) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, benzeno, rt; f) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, AcOH, EtOH, 60°C à rt; g) NaOMe, MeOH, rt; h) DBDMH, DMF, 0°C ; piridina, 60°C .

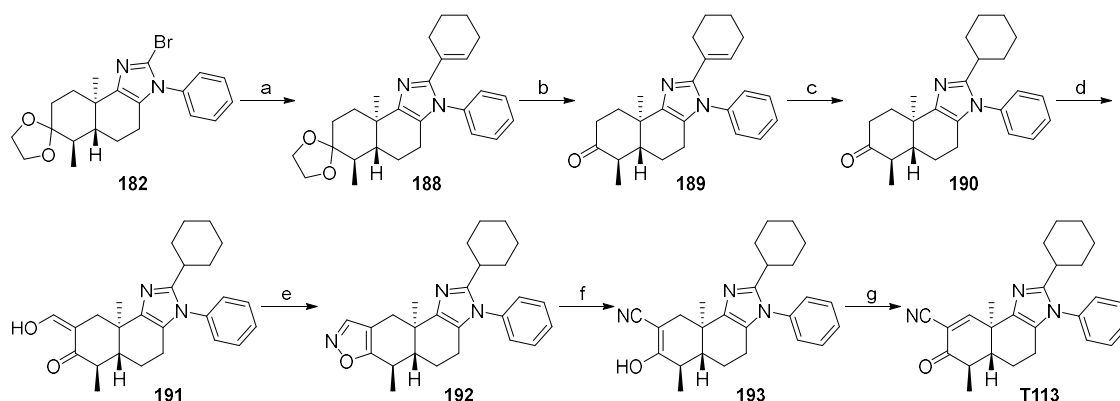
ESQUEMA 51



[0163] Reagentes e condições: a) anilina, $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, benzeno, refluxo; b) formaldeído, NH_4OAc , EtOH, H_2O , rt; c) NBS, MeCN, 0°C à rt; d) ácido piridin-4-ilborônico, K_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, 1,4-dioxano, DMF, 100°C ; e) HCl aquoso 3 N, THF,

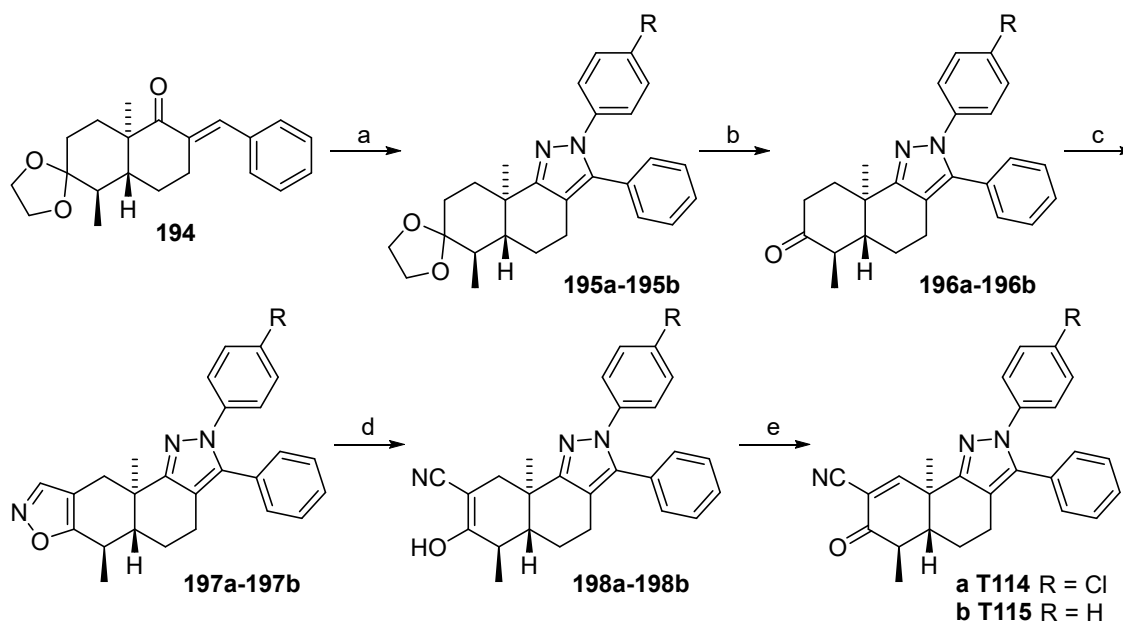
rt; f) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; g) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH, 50°C ; h) NaOMe, MeOH, THF, rt; i) Br_2 em CH_2Cl_2 , DMF, 0°C ; piridina, 50°C .

ESQUEMA 52



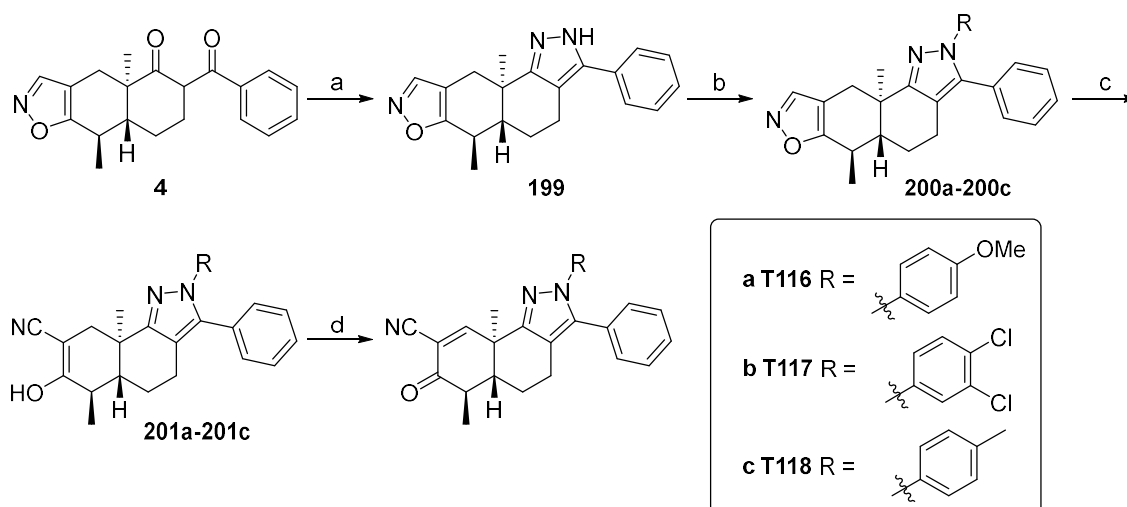
[0164] Reagentes e condições: a) éster pinacólico de 1-ciclo-hexen-1-il-borônico, K_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, 1,4-dioxano, DMF, 100°C ; b) HCl aquoso 3 N, THF, rt; c) H_2 , 10% de Pd/C, EtOAc, rt; d) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; e) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH, 50°C ; f) NaOMe, MeOH, THF, rt; g) Br_2 em CH_2Cl_2 , DMF, 0°C ; piridina, 50°C .

ESQUEMA 53



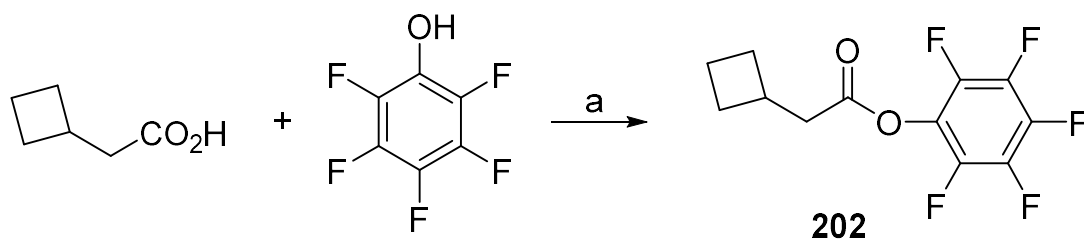
[0165] Reagentes e condições: a) i) aril hidrazina, EtOH, HOAc, 80°C (para 195a) ou micro-ondas 150°C (for 195b); ii) MnO_2 , CH_2Cl_2 ; b) HCl aquoso 3 N THF, rt a 50°C ; c) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, 0°C à rt; HCl aquoso 6 N, $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$, EtOH, 55°C ; d) K_2CO_3 , MeOH, rt; e) DBDMH, DMF, 0°C ; piridina, 60°C .

ESQUEMA 54



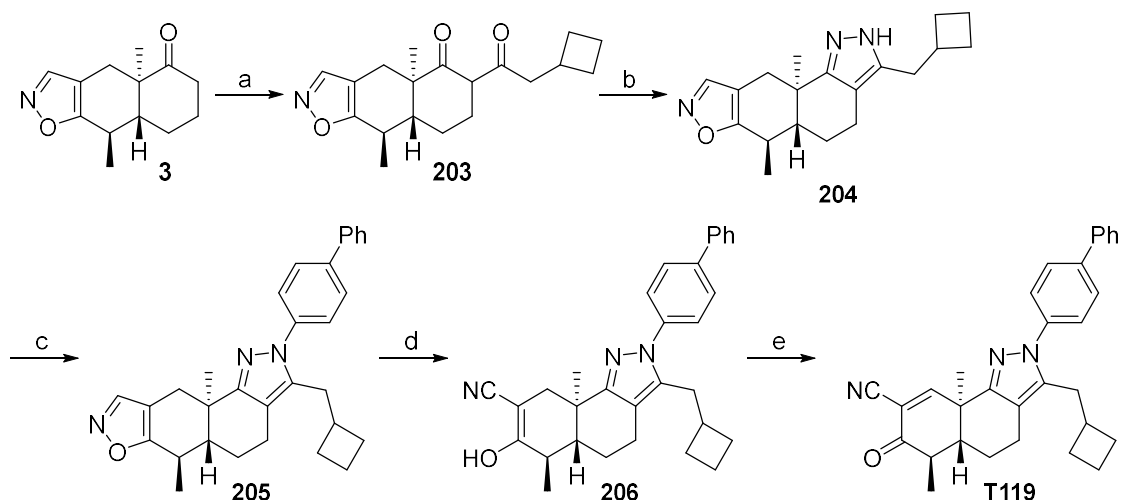
[0166] Reagentes e condições: a) hidrazina, EtOH, 60°C; b) ácido arilborônico, peneiras moleculares 3Å, acetato de cobre(II), piridina, CH₂Cl₂, rt; c) K₂CO₃, MeOH, rt; d) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 55



[0167] Reagentes e condições: a) DCC, 1,4-dioxano, rt.

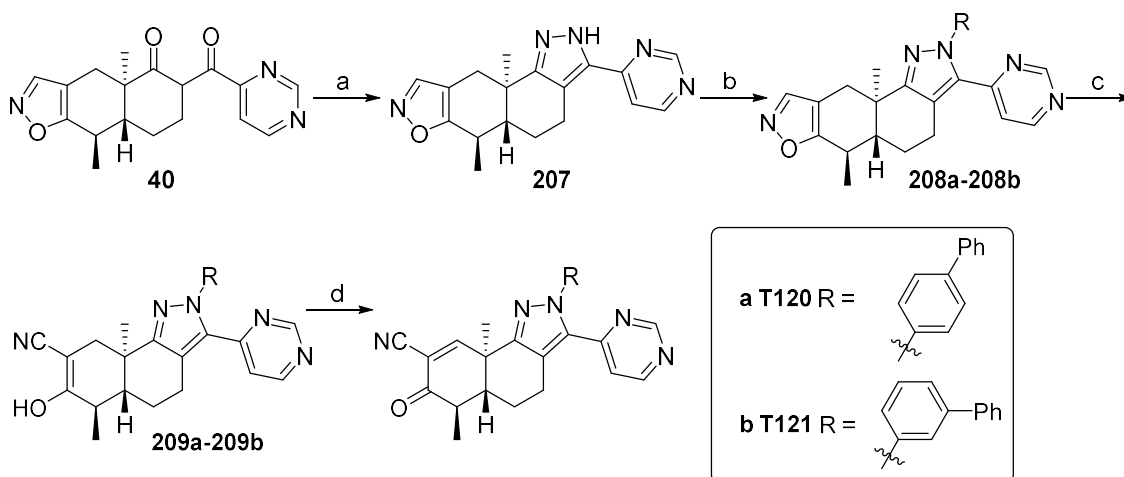
ESQUEMA 56



[0168] Reagentes e condições: a) **202**, MgBr₂·Et₂O, DIPEA, CH₂Cl₂, rt; b) mono-hidrato de hidrazina, EtOH, 60°C; c) ácido 4-bifenilborônico, peneiras

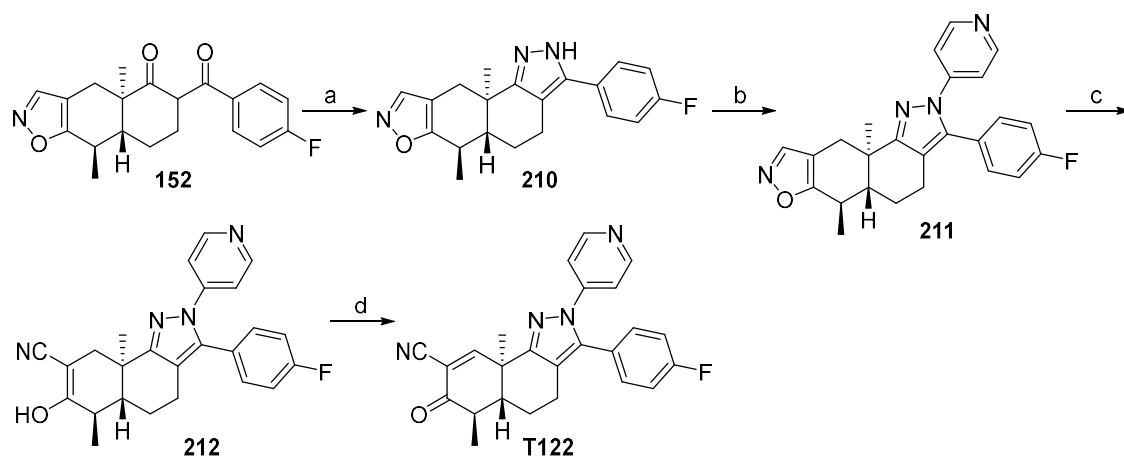
moleculares 3Å, acetato de cobre(II), piridina, CH₂Cl₂, rt; d) K₂CO₃, MeOH, rt a 50°C; e) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 57



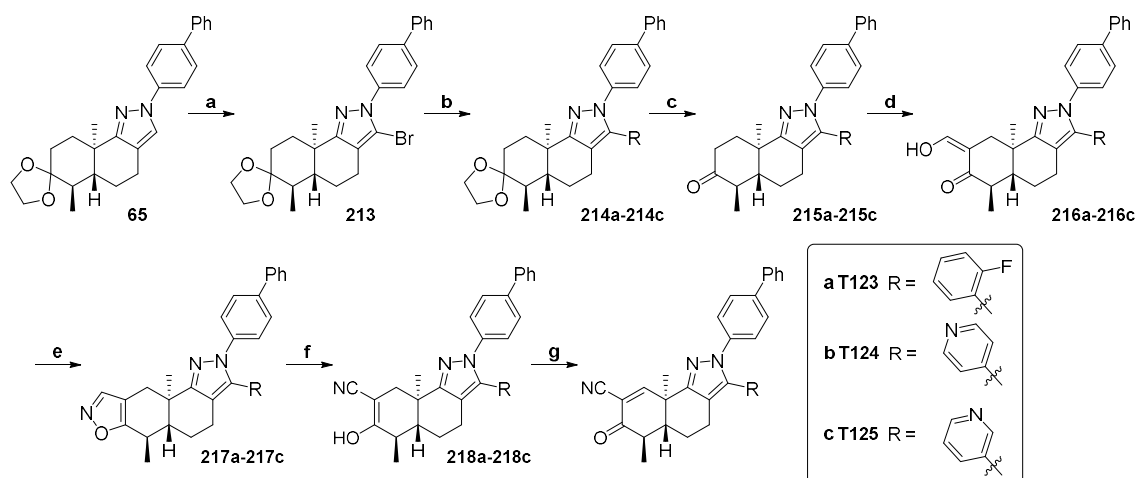
[0169] Reagentes e condições: a) mono-hidrato de hidrazina, EtOH, 60°C; b) ácido arilborônico, peneiras moleculares 3Å, acetato de cobre(II), piridina, CH₂Cl₂, rt; c) K₂CO₃, MeOH; d) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 58



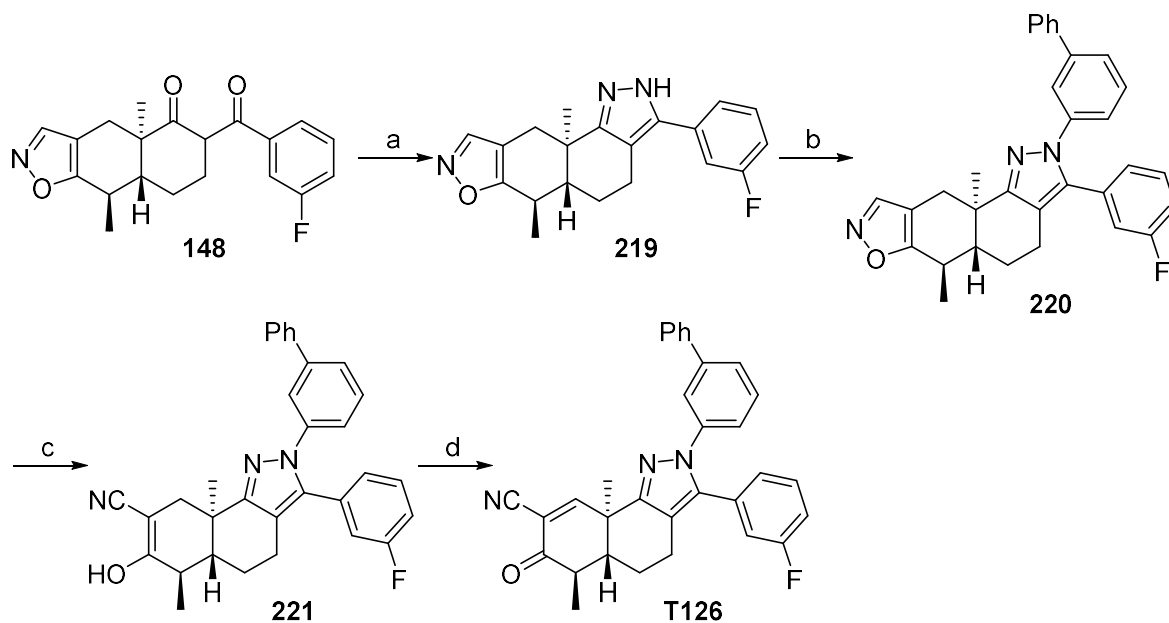
[0170] Reagentes e condições: a) mono-hidrato de hidrazina, EtOH, 60°C; b) ácido piridina-4-borônico, peneiras moleculares 3Å, acetato de cobre(II), piridina, DMF, 85°C; c) K₂CO₃, MeOH, rt; d) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 59



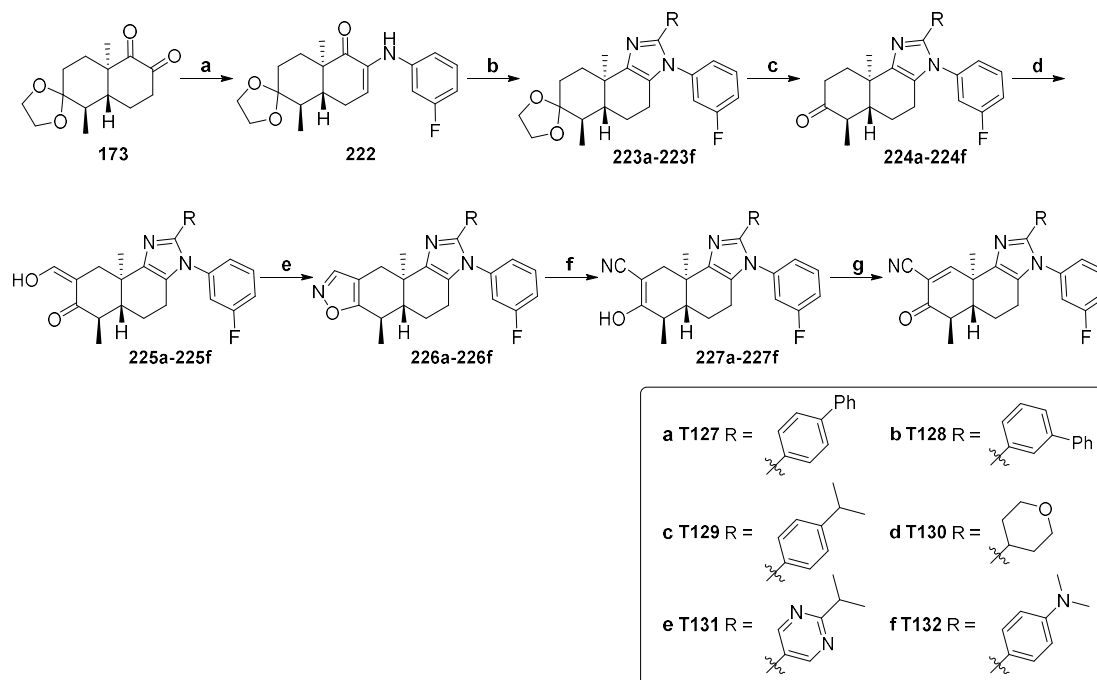
[0171] Reagentes e condições: a) Br_2 , Na_2CO_3 , CH_2Cl_2 , -10°C ; b) ácido arilborônico, K_3PO_4 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1,4-dioxano, DMF, 90°C ; c) HCl aquoso 3 N, MeOH, rt; d) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; e) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, AcOH, EtOH, 60°C à rt; f) K_2CO_3 , MeOH, rt; g) DBDMH, DMF, 0°C ; piridina, 60°C .

ESQUEMA 60



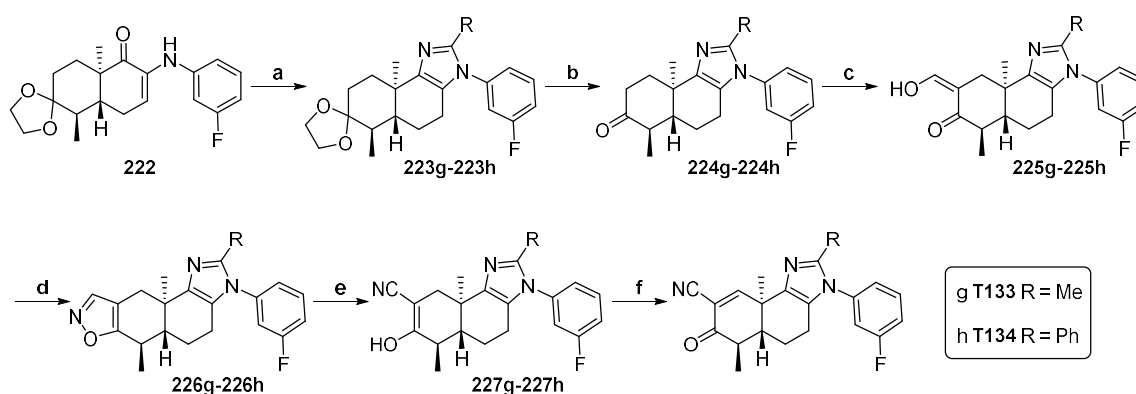
[0172] Reagentes e condições: a) mono-hidrato de hidrazina, EtOH, 60°C ; b) ácido 3-bifenilborônico, peneiras moleculares 4Å, acetato de cobre(II), piridina, CH_2Cl_2 , rt; c) K_2CO_3 , MeOH, rt; d) DBDMH, DMF, 0°C ; piridina, 60°C .

ESQUEMA 61



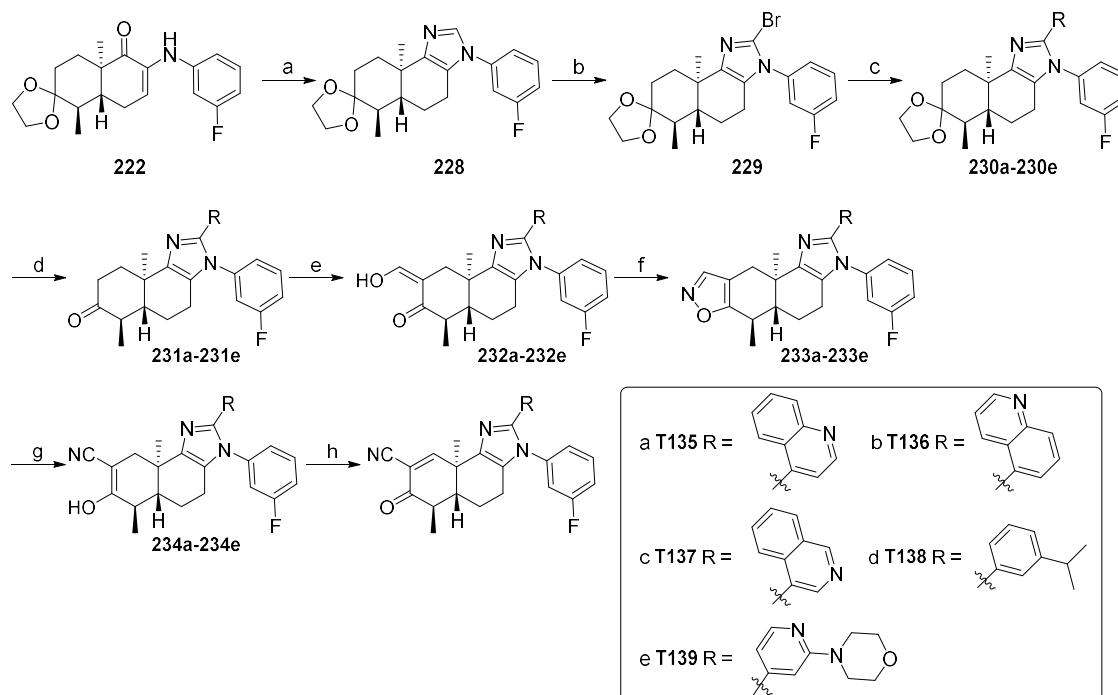
[0173] Reagentes e condições: a) 3-fluoroanilina, TsOH·H₂O, benzeno, refluxo; b) RCHO, NH₄OAc, EtOH; c) HCl aquoso, THF, rt; d) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, rt; e) NH₂OH·HCl, EtOH, 50°C; f) K₂CO₃, MeOH, rt; g) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 50°C à rt.

ESQUEMA 62



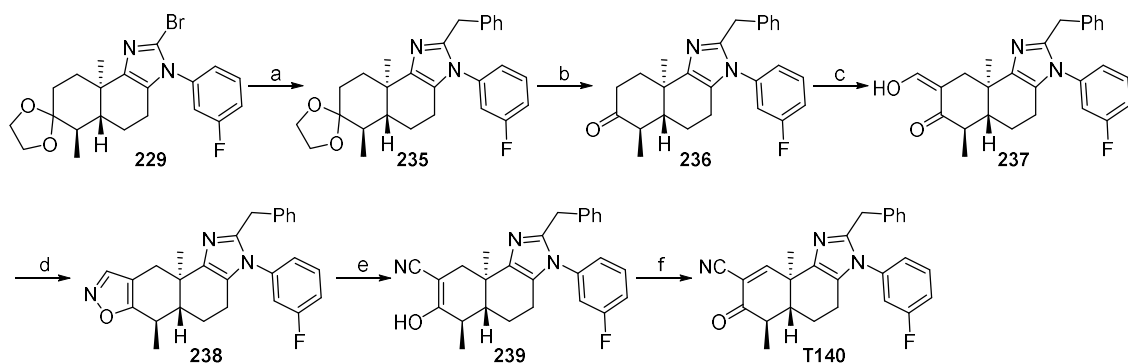
[0174] Reagentes e condições: a) RCHO, NH₄OAc, EtOH, 60°C; b) HCl aquoso, MeOH, rt; c) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, rt; d) NH₂OH·HCl, AcOH, EtOH, 60°C à rt; e) K₂CO₃, MeOH, rt; f) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 63



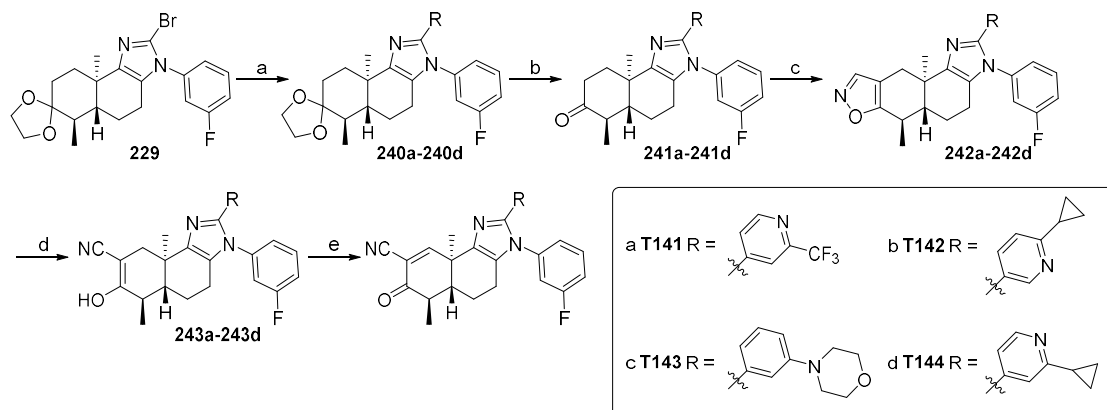
[0175] Reagentes e condições: a) 37% de formaldeído aquoso, NH_4OAc , EtOH, 60°C; b) NBS, CH_3CN , 0°C à rt; c) ácido arilborônico, K_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DME, H_2O , 90°C; d) HCl aquoso, THF, rt; e) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; f) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH, 50°C; g) K_2CO_3 , MeOH, rt; h) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 50°C à rt.

ESQUEMA 64



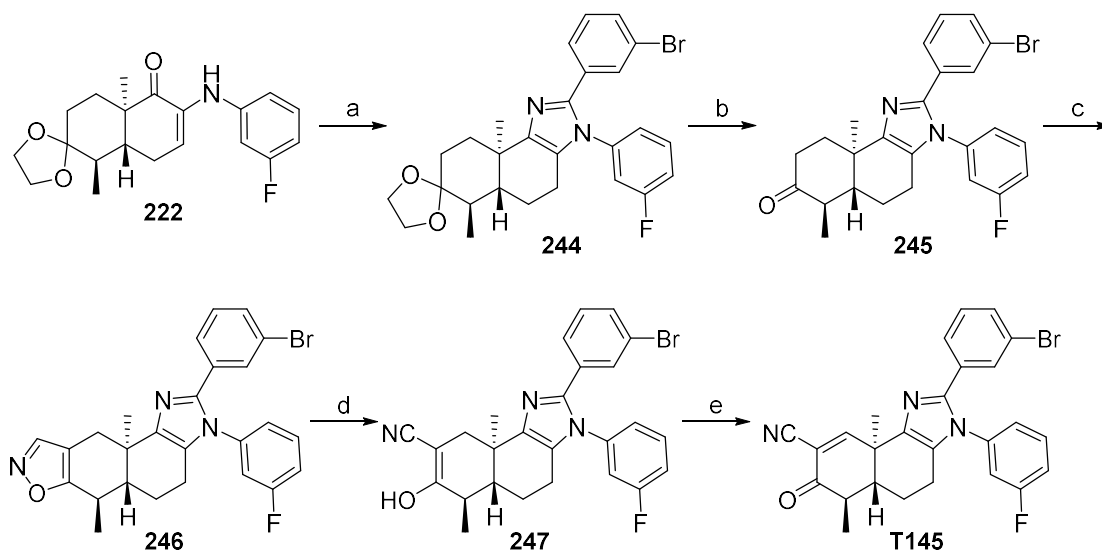
[0176] Reagentes e condições: a) benziltrifluoroborato de potássio, Cs_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, THF, H_2O , 80°C; b) HCl aquoso, MeOH, rt; c) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; d) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, AcOH, EtOH, 60°C à rt; e) K_2CO_3 , MeOH, rt; f) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 65



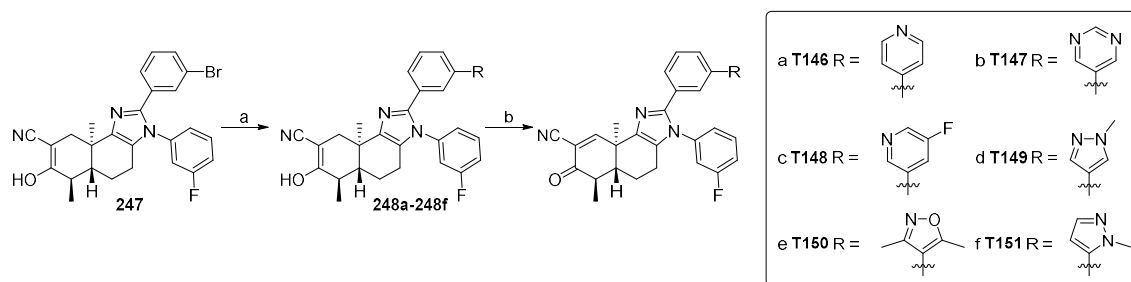
[0177] Reagentes e condições: a) éster pinacólico de ácido arilborônico (para 240a) ou ácido arilborônico (para 240b a 240d), K_3PO_4 , $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, água, 110°C; b) HCl aquoso, THF, rt; c) i) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; ii) $NH_2OH \cdot HCl$, HCl aquoso 6 N, EtOH; d) K_2CO_3 , MeOH; e) Método A (para T141, T142 e T144): DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C; ou Método B (para T143): DDQ, tolueno, rt.

ESQUEMA 66



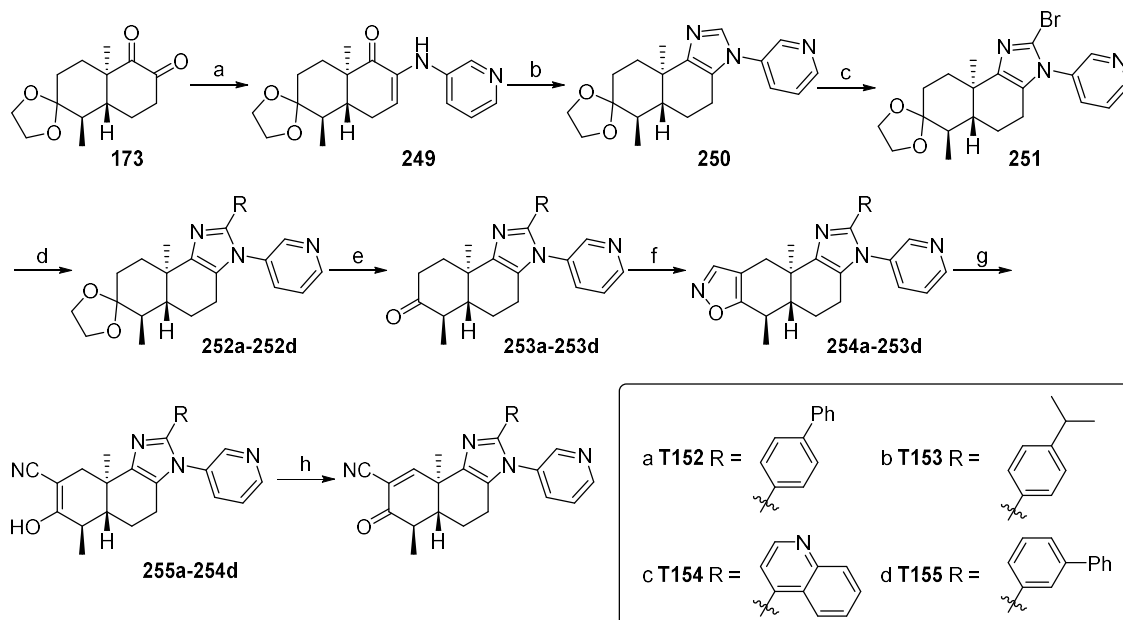
[0178] Reagentes e condições: a) 3-Br-PhCHO, NH_4OAc , EtOH, rt a refluxo; b) HCl aquoso 3 N, THF, rt; c) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; HCl aquoso 6 N, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55°C; d) NaOMe, MeOH, 55°C; e) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 55°C.

ESQUEMA 67



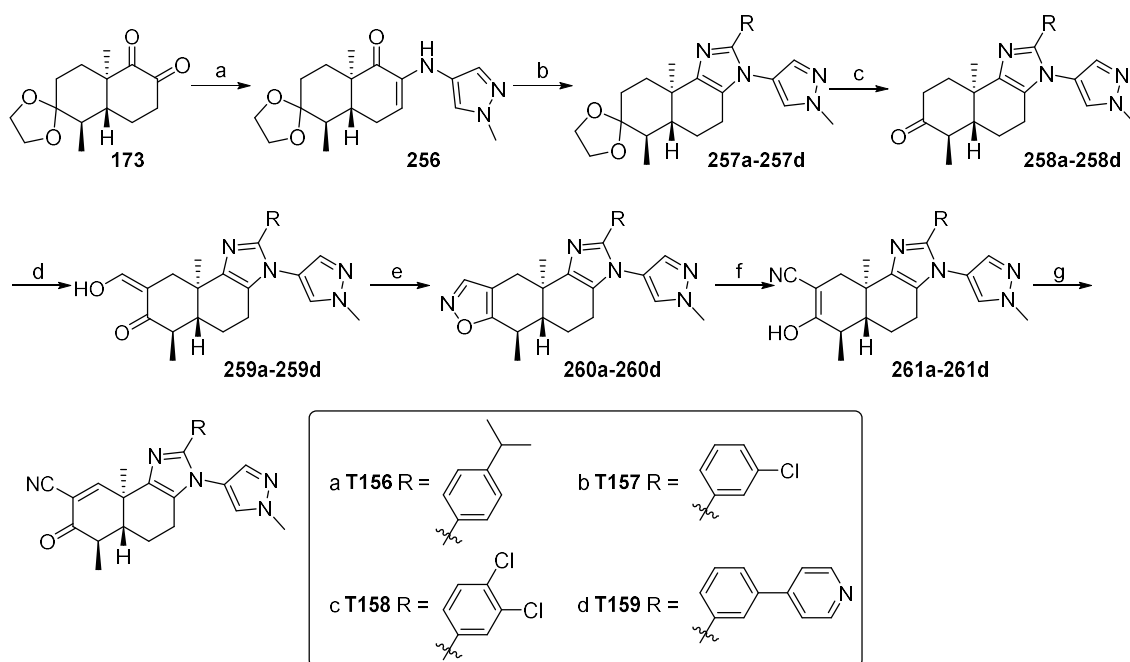
[0179] Reagentes e condições: a) ácido arilborônico, K_3PO_4 , $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, DMF, 90°C; b) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 55°C.

ESQUEMA 68



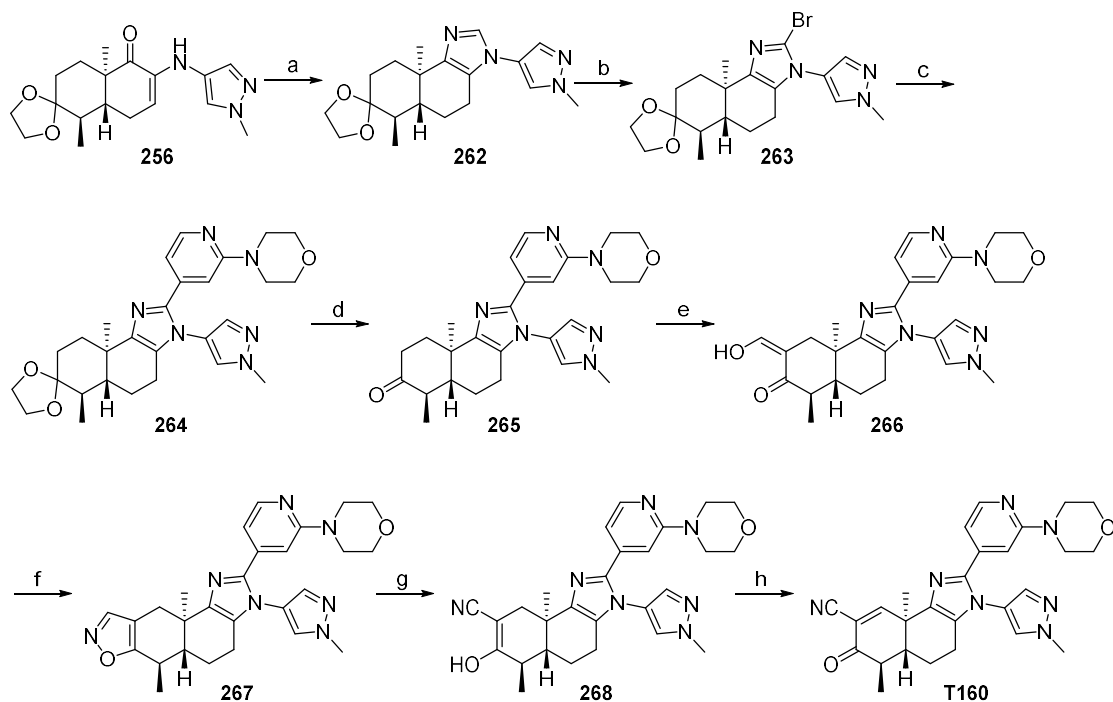
[0180] Reagentes e condições: a) 3-aminopiridina, $TsOH \cdot H_2O$, benzeno, refluxo; b) aq. formaldeído, NH_4OAc , EtOH, 60°C; c) NBS, MeCN, 0°C à rt; d) ácido arilborônico, K_3PO_4 , $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, H_2O ; e) HCl aquoso 3 N, THF, rt; f) i) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; ii) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60°C; g) K_2CO_3 , MeOH, rt a 55°C; h) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 69



[0181] Reagentes e condições: a) 1-metil-1*H*-pirazole-4-amina, TsOH·H₂O, benzeno, refluxo; b) RCHO, NH₄OAc, EtOH, 60°C; c) HCl aquoso 3 N, THF, rt; d) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, rt; e) NH₂OH·HCl, EtOH, 50°C; f) K₂CO₃, MeOH, rt; g) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 50°C à rt.

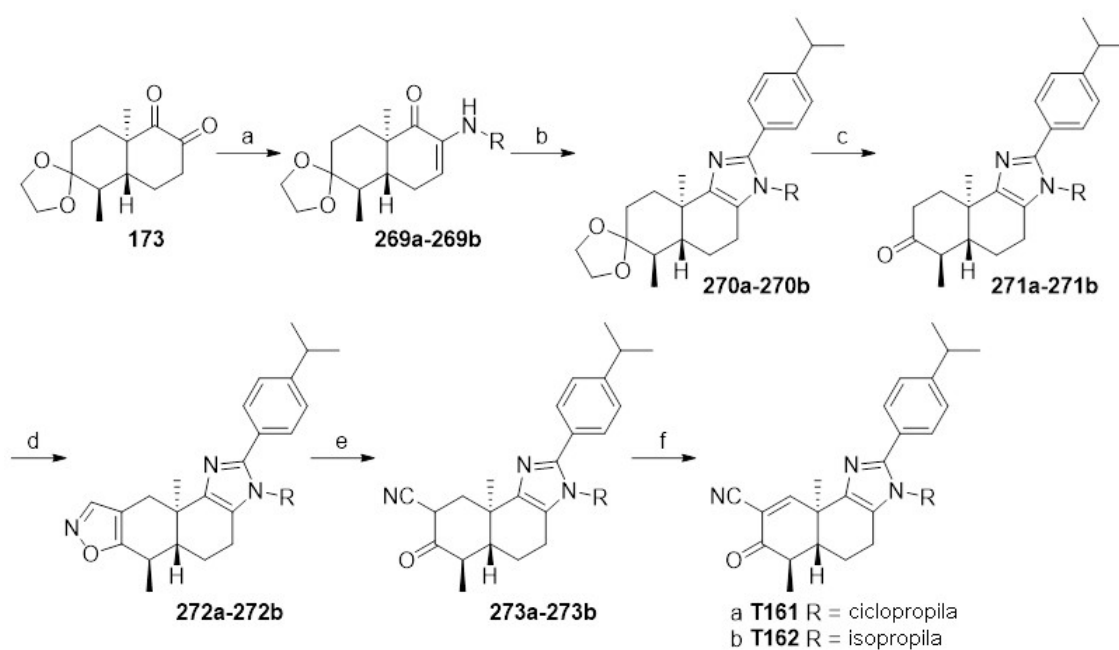
ESQUEMA 70



[0182] Reagentes e condições: a) formaldeído aquoso, NH₄OAc, EtOH, 60°C; b) NBS, MeCN, 0°C à rt; c) ácido (2-morfolinopiridin-4-il)borônico, K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄,

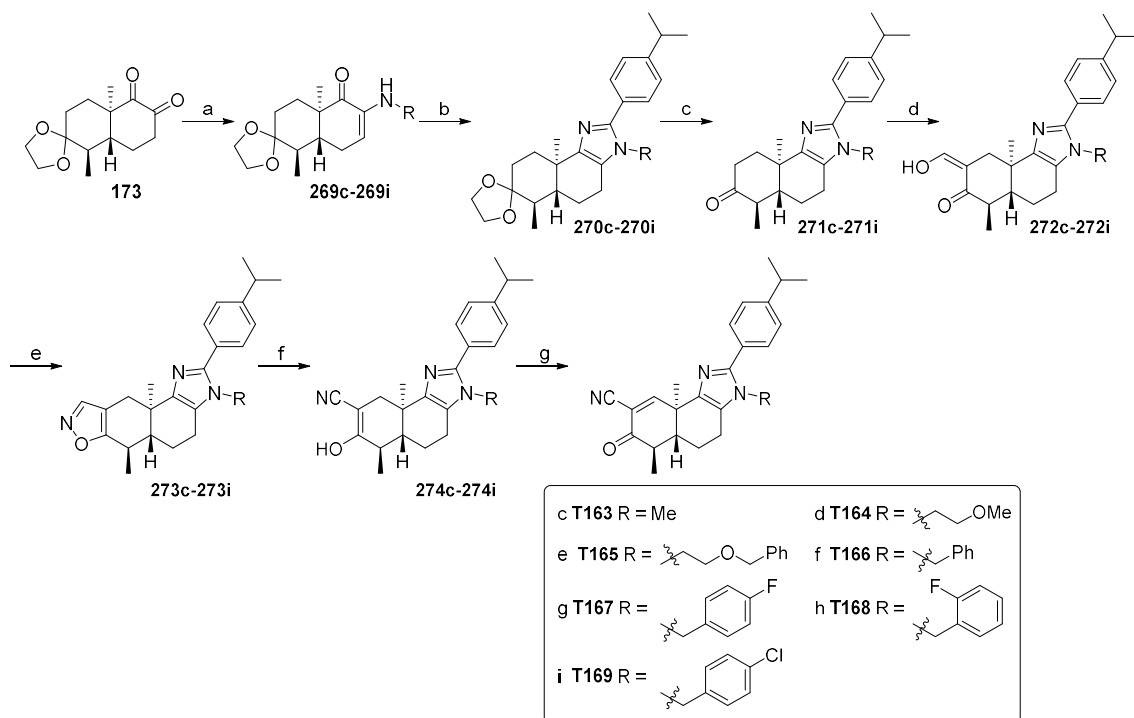
DME, H₂O, 90°C; d) HCl aquoso 3 N, THF, rt; e) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, rt; f) NH₂OH·HCl, EtOH, 50°C; g) K₂CO₃, MeOH, rt; h) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 50°C à rt.

ESQUEMA 71



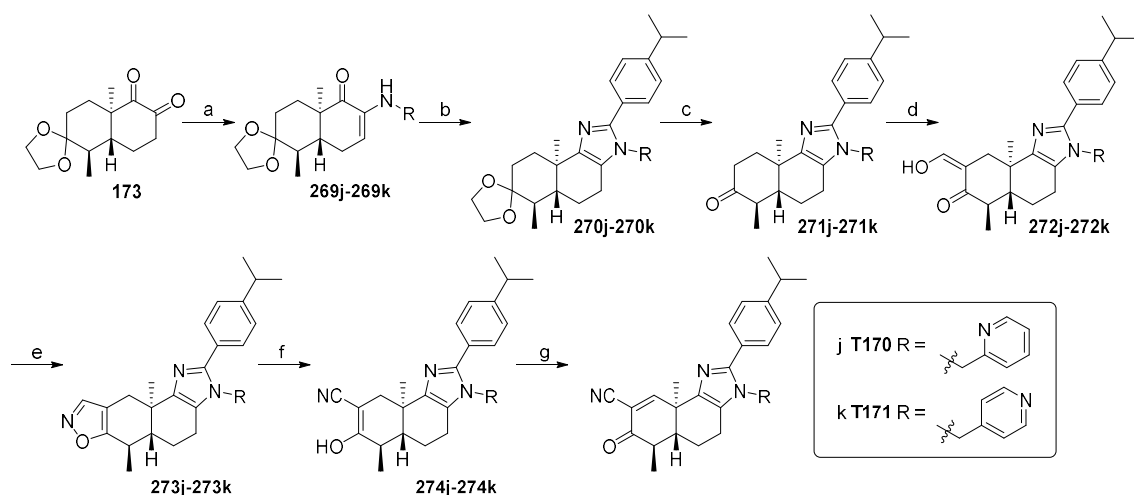
[0183] Reagentes e condições: a) ciclopropilamina, tolueno, 45°C (para 269a); isopropilamina, tolueno, 100°C (para 269b); b) 4-isopropilbenzaldeído, NH₄OAc, EtOH; c) HCl aquoso 3 N, THF, rt; d) i) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, rt; ii) NH₂OH·HCl, EtOH, 60°C; e) K₂CO₃, MeOH, rt a 50°C; f) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 72



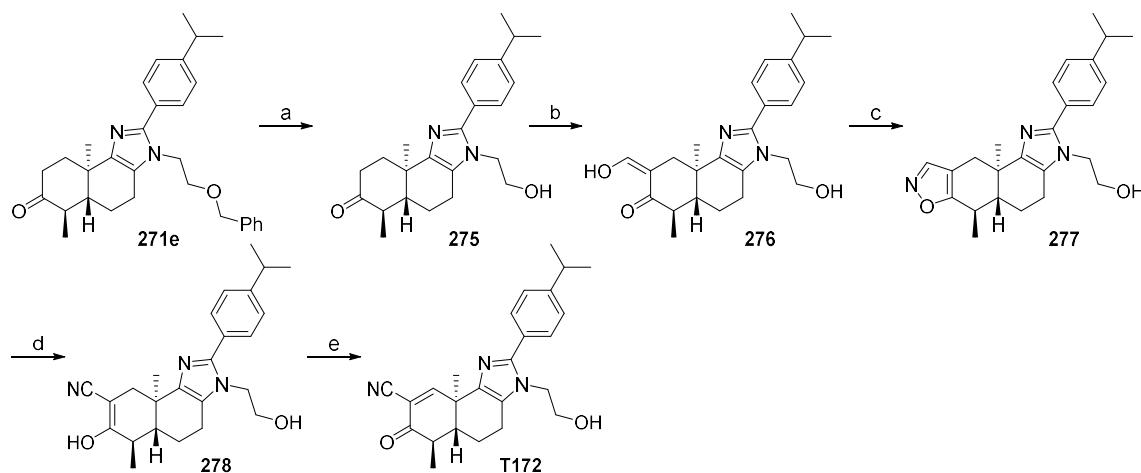
[0184] Reagentes e condições: a) RNH_2 , benzeno, 80°C ; b) 4-isopropilbenzaldeído, NH_4OAc , EtOH; c) HCl aquoso 3 N, MeOH, rt; d) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; e) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, AcOH, EtOH, 60°C à rt; f) K_2CO_3 , MeOH, rt; g) DBDMH, DMF, 0°C ; piridina, 60°C .

ESQUEMA 73



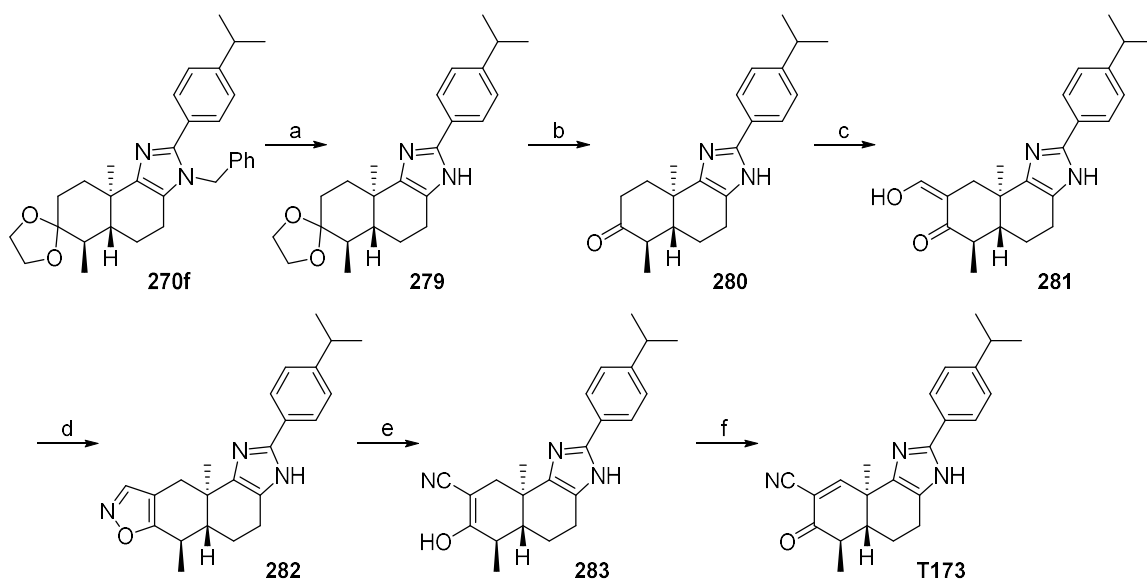
[0185] Reagentes e condições: a) RNH_2 , $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, tolueno, micro-ondas, 150°C ; b) 4-isopropilbenzaldeído, NH_4OAc , EtOH; c) HCl aquoso 3 N, THF, rt; d) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; e) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, AcOH, EtOH, 60°C à rt; f) K_2CO_3 , MeOH, rt a 50°C ; g) DBDMH, DMF, 0°C ; piridina, 60°C .

ESQUEMA 74



[0186] Reagentes e condições: a) H_2 , 10% de Pd/C, EtOH, rt; b) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; c) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60°C à rt; d) K_2CO_3 , MeOH, rt; e) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 75



[0187] Reagentes e condições: a) H_2 , 10% de Pd/C, EtOAc, rt; b) HCl aquoso 3 N, MeOH, rt; c) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, rt; d) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60°C à rt; e) K_2CO_3 , MeOH, rt; f) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 76

[0188] Reagentes e condições: a) NaOAc, Ac₂O, 100°C.

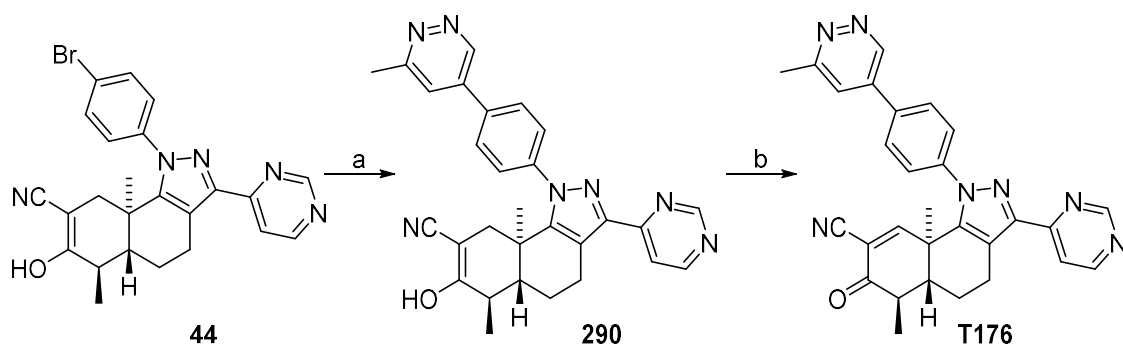
ESQUEMA 77

[0189] Reagentes e condições: a) Boc-hidrazida, HOAc, MeOH, rt; NaBH₃CN, Cl, *i*-PrOH, 45°C.

ESQUEMA 78

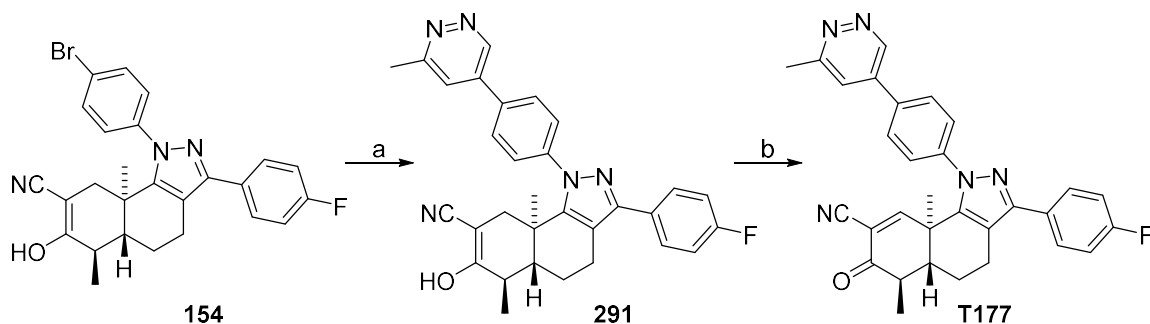
[0190] Reagentes e condições: a) 286, *n*-BuOH, 110°C; b) K₂CO₃, MeOH, rt a) DDQ, tolueno, rt.

ESQUEMA 79



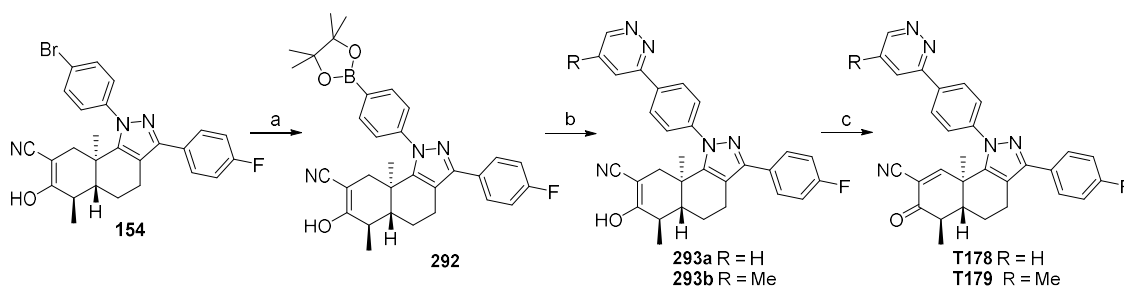
[0191] Reagentes e condições: a) 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridazina, K_2CO_3 , $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-dioxano, DMF, $100^\circ C$; b) DBDMH, DMF, $0^\circ C$; piridina, $60^\circ C$.

ESQUEMA 80



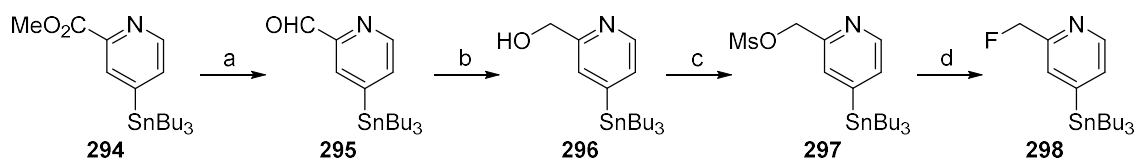
[0192] Reagentes e condições: a) 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridazina, K_2CO_3 , $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-dioxano, DMF, $100^\circ C$; b) DBDMH, DMF, $0^\circ C$; piridina, $60^\circ C$.

ESQUEMA 81



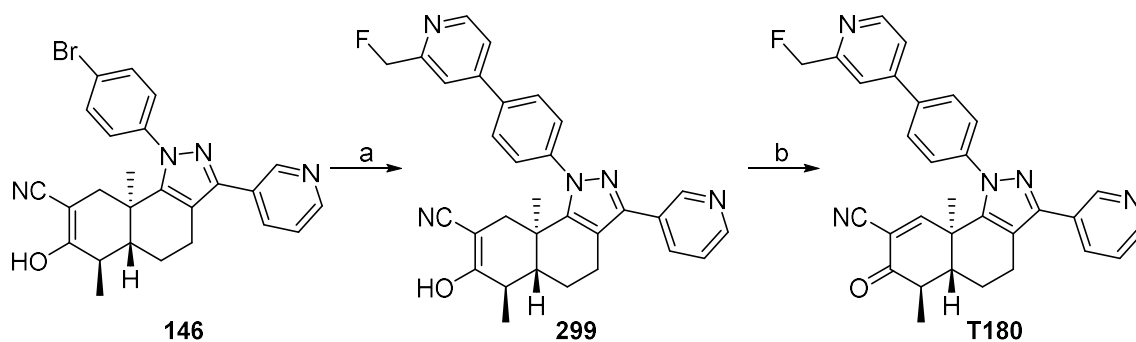
[0193] Reagentes e condições: a) bis(pinacolato)diboro, KOAc, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-dioxano, $100^\circ C$; b) haleto de arila, K_3PO_4 , $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, DMF; c) DBDMH, DMF, $0^\circ C$; piridina, $60^\circ C$.

ESQUEMA 82



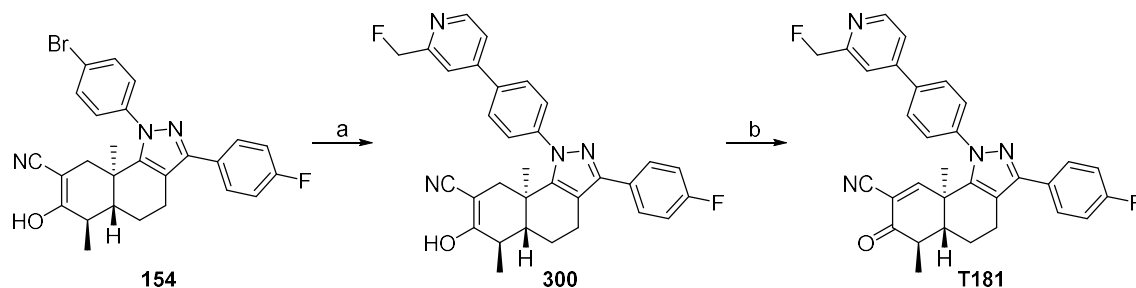
[0194] Reagentes e condições: a) DIBAL-H, tolueno, CH_2Cl_2 , -10°C ; b) NaBH_4 , MeOH, 0°C à rt; c) MsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C ; d) Bu_4NF , THF, CH_3CN , rt a 60°C .

ESQUEMA 83



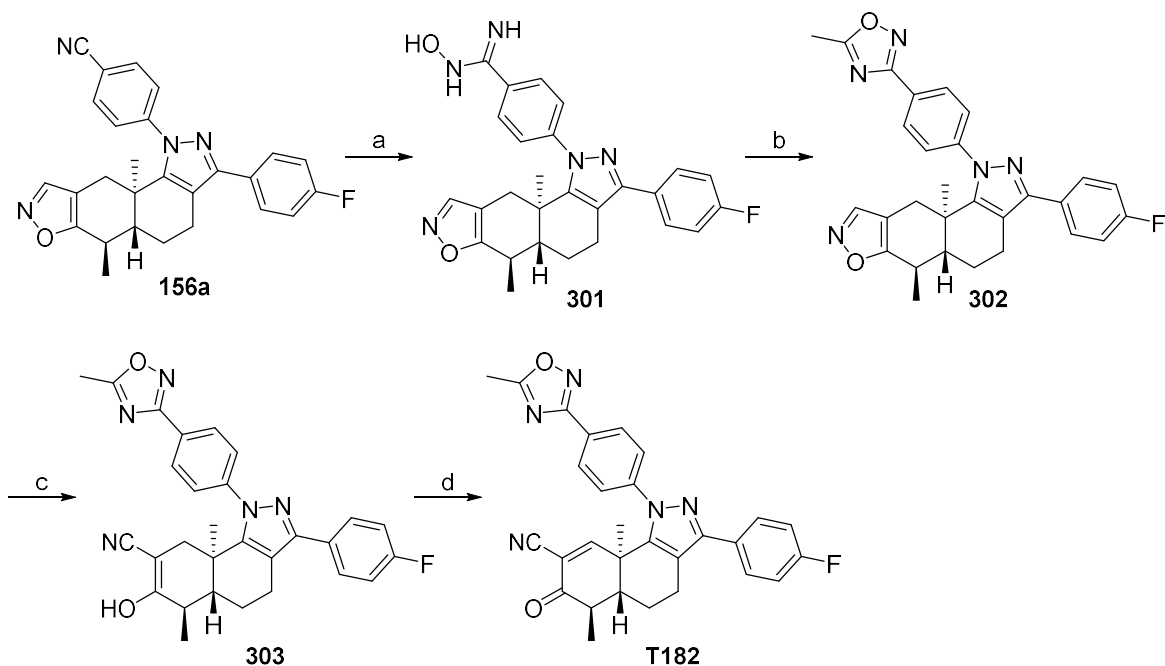
[0195] Reagentes e condições: a) 298, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1,4-dioxano, 120°C ; b) DBDMH, DMF, 0°C ; piridina, 60°C .

ESQUEMA 84



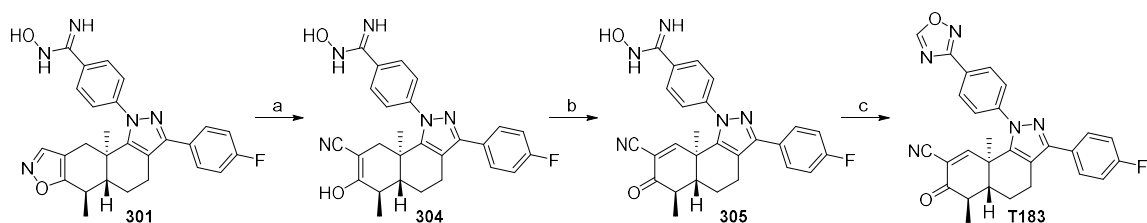
[0196] Reagentes e condições: a) 298, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1,4-dioxano, 120°C ; b) DBDMH, DMF, 0°C ; piridina, 60°C .

ESQUEMA 85



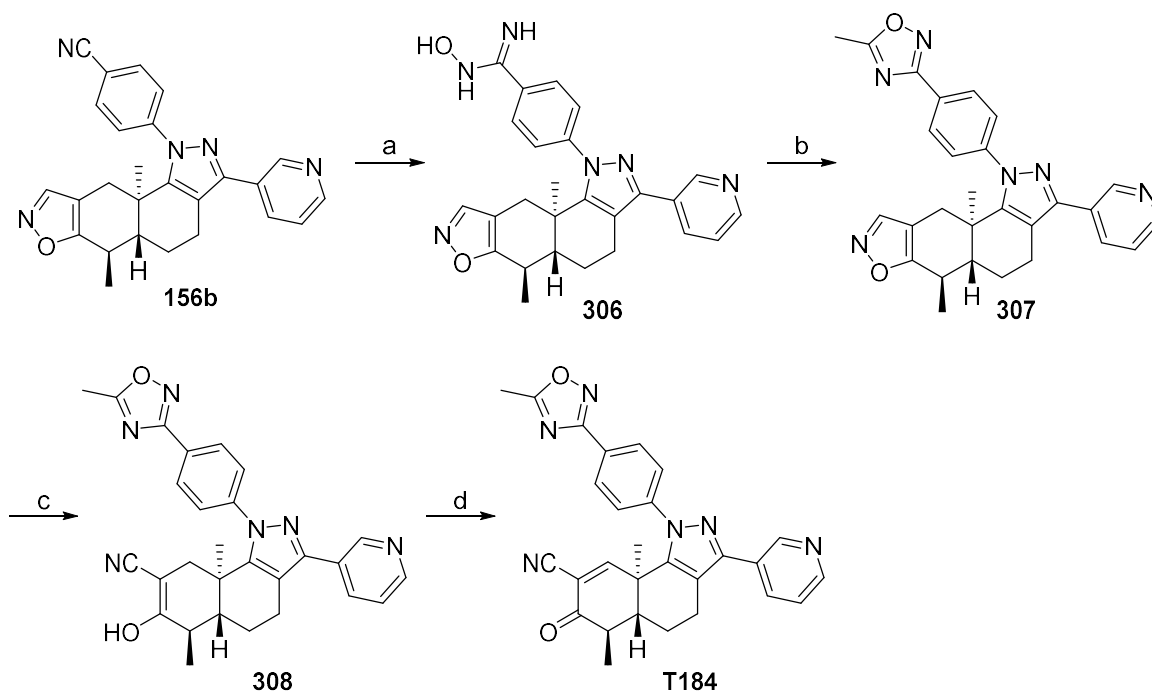
[0197] Reagentes e condições: a) NH_2OH aquoso, EtOH, 80°C; b) dimetilacetamida dimetilacetal, 1,4-dioxano, 60°C; c) K_2CO_3 , MeOH, rt; d) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

ESQUEMA 86



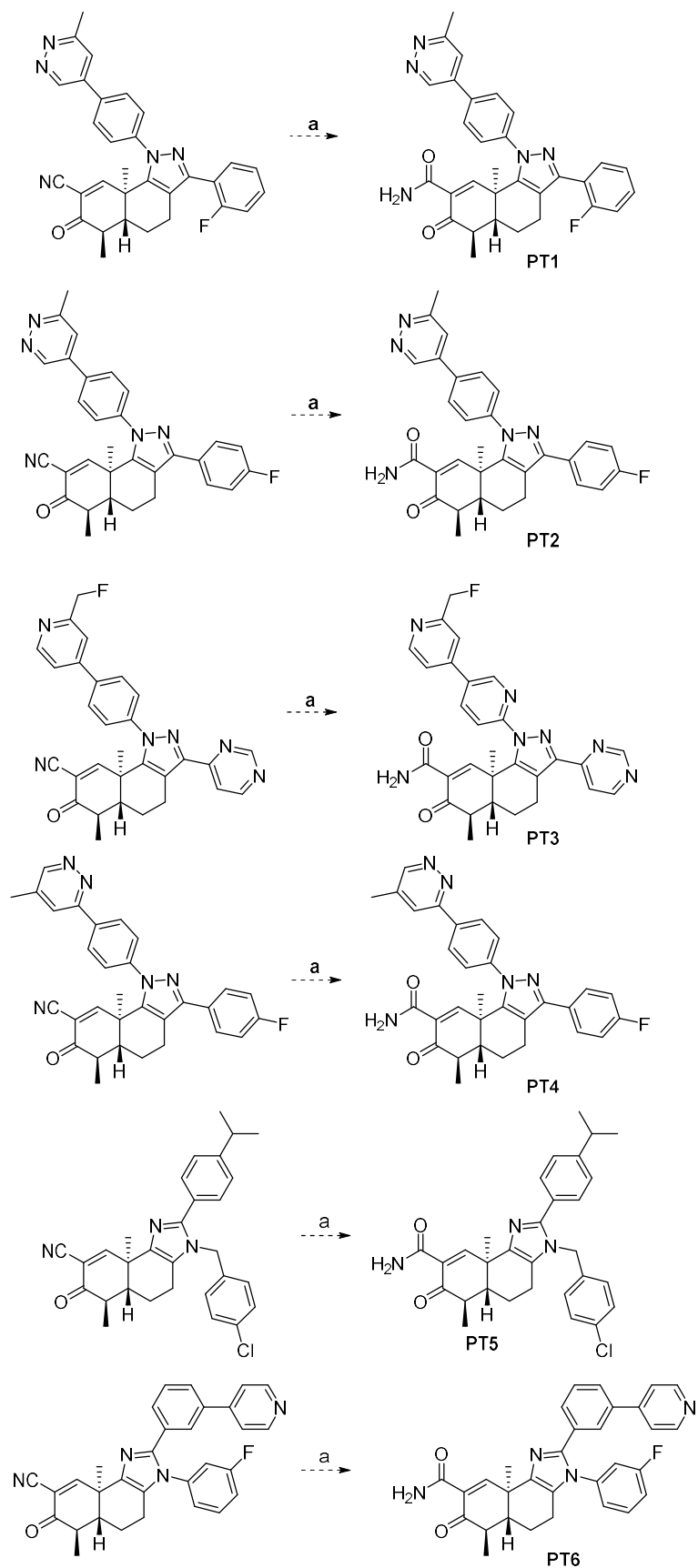
[0198] Reagentes e condições: a) K_2CO_3 , MeOH, rt; b) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C; c) ortoformato de trimetila, 60°C.

ESQUEMA 87



[0199] Reagentes e condições: a) NH₂OH aquoso, EtOH, 50°C; b) dimetilacetamida dimetilacetel, 1,4-dioxano, 60°C; c) K₂CO₃, MeOH, rt; d) DBDMH, DMF, 0°C; piridina, 60°C.

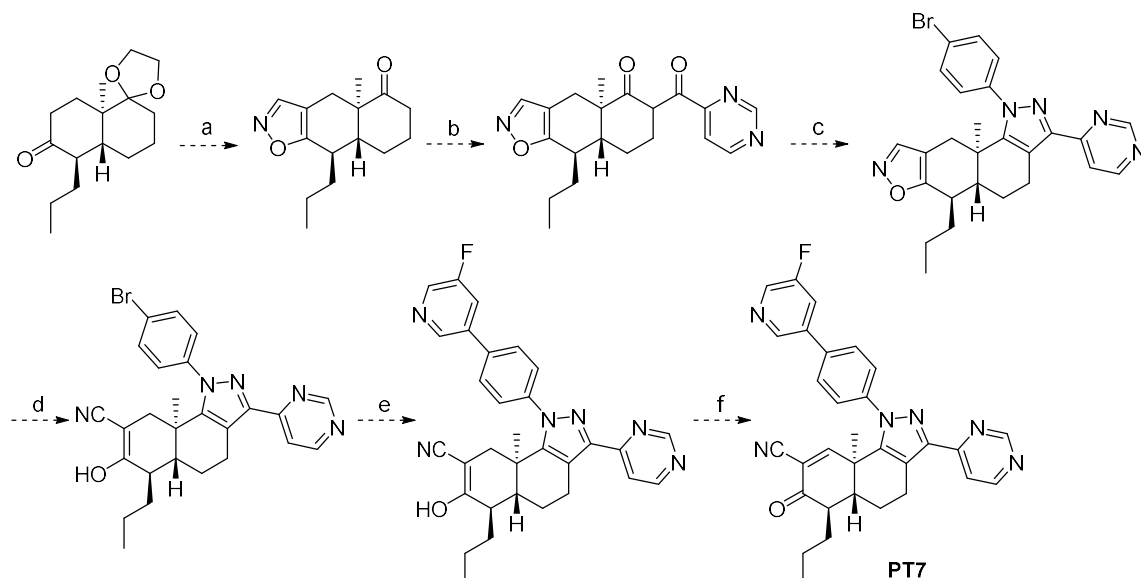
ESQUEMA TEÓRICO 1



[0200] Reagentes e condições: a) hidrido(ácido dimetilfosfínico-

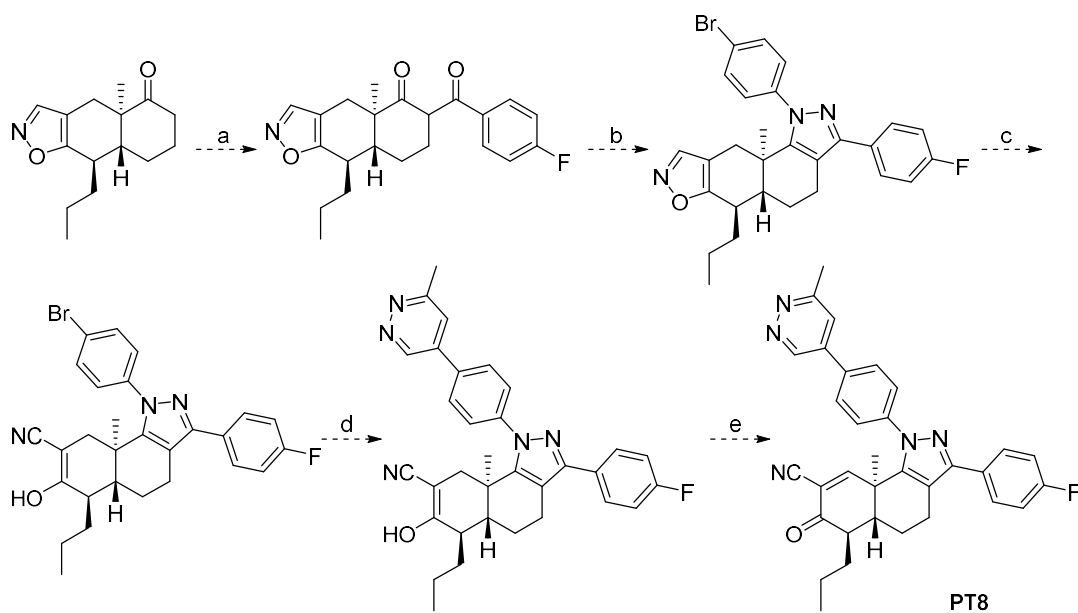
kP)[hidrogênio bis(dimetilfosfinito-kP)]platina(II), H₂O.

ESQUEMA TEÓRICO 2



[0201] Reagentes e condições: a) i) HCO₂Et, NaOMe; ii) NH₂OH·HCl; iii) HCl aquoso; b) pirimidina-4-carboxilato de perfluorofenila, MgBr₂·OEt₂, DIPEA; c) cloridrato de (4-bromofenil)hidrazina; d) K₂CO₃; e) ácido (5-fluoropiridin-3-il)borônico, reação de acoplamento de Suzuki; f) DBDMH; Py.

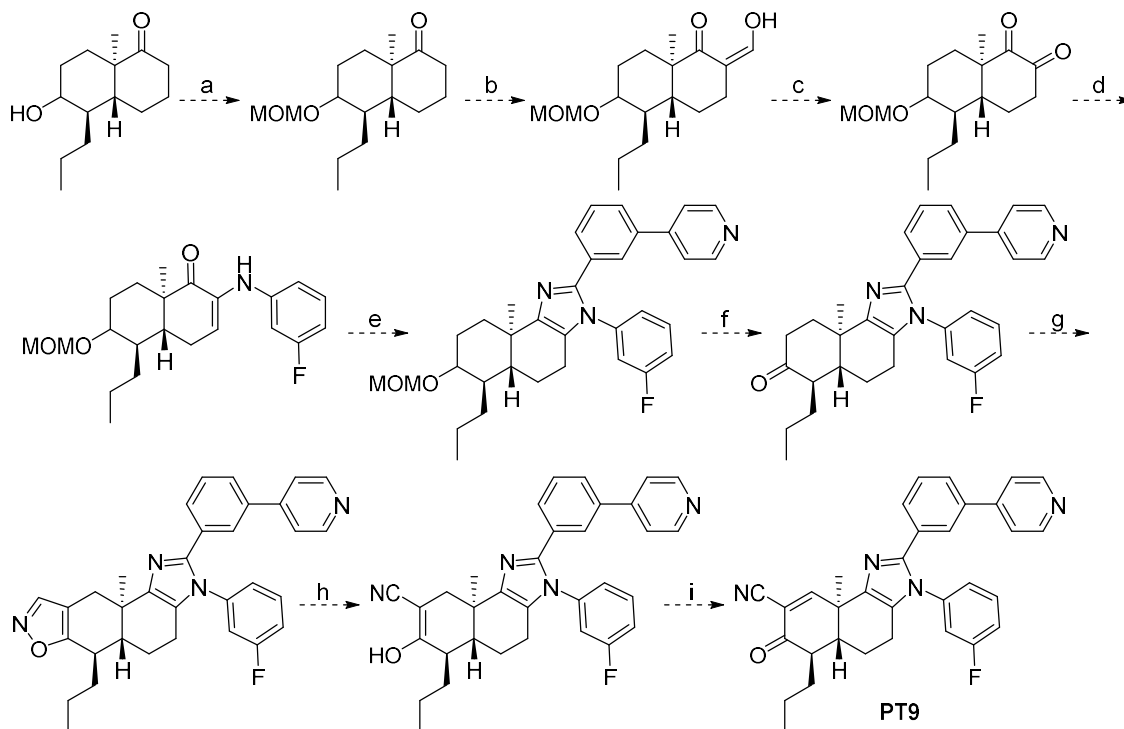
ESQUEMA TEÓRICO 3



[0202] Reagentes e condições: a) 4-fluorobenzoato de perfluorofenila, MgBr₂·OEt₂, DIPEA; b) cloridrato de (4-bromofenil)hidrazina; c) K₂CO₃; d) éster pinacólico de ácido 6-metilpiridazin-4-ilborônico, reação de acoplamento de Suzuki; e)

DBDMH; Py.

ESQUEMA TEÓRICO 4



[0203] Reagentes e condições: a) MOMCl, DIPEA; b) HCO₂Et, NaOMe; c) ozônio; Me₂S; d) 3-fluoroanilina; e) 3-piridin-4-il-benzaldeído, NH₄OAc; f) i) HCl aquoso; ii) oxidação; g) i) HCO₂Et, NaOMe; ii) NH₂OH·HCl; h) K₂CO₃; i) DBDMH; Py.

II. PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS E DADOS DE CARACTERIZAÇÃO

INFORMAÇÕES GERAIS

[0204] A não ser que determinado de outro modo, reagentes comerciais foram usados como recebidos, e todas as reações foram executadas sob atmosfera de nitrogênio. Todos os solventes foram de grau HPLC ou ACS. Espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram gravados num espectrômetro *Varian Inova-400* nas frequências de operação de 400 MHz (RMN de ¹H) ou 100 MHz (RMN de ¹³C). Os deslocamentos químicos (δ) são dados em ppm em relação ao solvente residual (usualmente clorofórmio δ 7,26 ppm para RMN de ¹H), e as constantes de acoplamento (*J*) em Hz. Multiplicidade é tabulada como s para singleto, d para duplete, t para tripleto, q para quadruplete e m para multiplete. Os espectros de massa foram registrados no espectrômetro de massa Waters Micromass ZQ ou Agilent 6120.

[0205] Composto 2: A uma solução em agitação de composto 1 (5,0 g, 25,47 mmol) em formato de etila (62 ml, 0,76 mol), foi adicionado metóxido de sódio (25%

em peso de solução em MeOH, 43,7 ml, 190,97 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 h e resfriada a 0°C. HCl aquoso (6 N, 31,84 ml, 191,04 mmol) foi adicionado para ajustar o pH < 7. A mistura foi agitada a 0°C por 20 min e, então, extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi dissolvido em EtOH (250 ml) e água (25 ml), e resfriado a 0°C. Cloridrato de hidroxilamina (2,6 g, 37,42 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 55°C por 2 h e, então, resfriada à temperatura ambiente. Após concentração, o resíduo foi extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 2 (4,0 mg, 71% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 222$ (M+1)

[0206] Composto 3: Uma solução de composto 2 (4,0 g, 18,08 mmol) em acetona (90 ml) foi resfriada a 0°C e tratada com reagente de Jones por gotejamento até a cor laranja persistir. A mistura foi agitada a 0°C por 30 min e, então, *i*-PrOH foi adicionado até a mistura de reação se tornar verde. A mistura foi concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc, e a mistura foi lavada com água. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 3 (3,78 g, 95% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 220$ (M+1).

[0207] Composto 4: O composto 3 (246 mg, 1,12 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (12 ml). Eterato de etila e brometo de magnésio (738 mg, 2,86 mmol) e *N,N*-di-isopropiletilamina (0,597 ml, 3,42 mmol) foram adicionados sequencialmente à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 min, e cloreto de benzoíla (0,173 ml, 1,49 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h, e NaH₂PO₄ aquoso saturado (5 ml) foi adicionado. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com água; seco com Na₂SO₄; filtrado; e concentrado para gerar composto bruto 4 (400 mg, rendimento quantitativo) como um sólido, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 324$ (M+1).

[0208] Composto 5 e composto 6: Reação A: O composto 4 (100 mg, 0,31 mmol) e cloridrato de ciclo-hexil-hidrazina (100 mg, 0,66 mmol) em EtOH (1 ml) foram aquecidos em micro-ondas Biotage a 110°C por 5 h. Reação B: O composto 4 (16 mg, 0,049 mmol) e cloridrato de ciclo-hexil-hidrazina (15 mg, 0,10 mmol) em EtOH (0,5 ml)

foram aquecidos em micro-ondas Biotage a 110°C por 5 h. A mistura de reação da reação A e B foi combinada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com HCl aquoso 1 N e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 15% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 5 (50 mg, 35% de rendimento) e composto 6 (15 mg, 10% de rendimento) como um sólido branco. Composto 5: $m/z = 402$ (M+1); Composto 6: $m/z = 402$ (M+1).

[0209] Composto 7: O composto 5 (48 mg, 0,12 mmol) foi dissolvido em MeOH (1,2 ml). Metóxido de sódio (25% em peso em metanol, 42 µl, 0,18 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 55°C por 1 h e resfriada até a temperatura ambiente. EtOAc foi adicionado, seguido por 10% de NaH₂PO₄ aquoso para ajustar o pH < 7. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 15% de acetona em hexanos) para gerar o composto 7 (38 mg, 79% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 402$ (M+1)

[0210] T1: O composto 7 (38 mg, 0,095 mmol) foi dissolvido em tolueno (1 ml). DDQ (24 mg, 0,11 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 85°C por 2 h e resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com CH₂Cl₂ e NaHCO₃ aquoso saturado e agitada por 5 min. A fase orgânica foi separada, e a fase aquosa foi extraída três vezes com CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 20% de EtOAc em hexanos) para gerar produto parcialmente purificado, que foi purificado novamente por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 15% de acetona em hexanos) para gerar o composto T1 (15 mg, 31% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 400$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 3,98 (tt, $J = 3,9, 11,5$ Hz, 1H), 2,55 (m, 3H), 2,13 (dt, $J = 2,3, 12,8$ Hz, 1H), 1,84 (m, 9H), 1,46 (s, 3H), 1,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,26 (m, 3H).

[0211] Composto 8: O composto 8 (sólido branco, 10 mg, 67% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 6 (15 mg, 0,037 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 7. $m/z = 402$ (M+1).

[0212] T2: Composto 8 (10 mg, 0,025 mmol) foi dissolvido em DMF anidro

(0,25 ml), e a solução foi resfriada a 0°C. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (3,6 mg, 0,013 mmol) em DMF (0,1 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 1 h. Piridina (10 µl, 0,12 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C por 2 h e resfriada à temperatura ambiente. EtOAc foi adicionado. A mistura foi lavada com HCl aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 20% de EtOAc em hexanos) para gerar produto parcialmente purificado, que foi purificado novamente por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 15% de acetona em hexanos) para gerar composto T2 (5 mg, 50% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 400$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 4,00 (tt, $J = 3,8, 11,4$ Hz, 1H), 2,81 (ddd, $J = 2,0, 6,0, 16,0$ Hz, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,65 (qd, $J = 6,8, 13,6$ Hz, 1H), 2,24 (m, 3H), 2,00 (m, 5H), 1,79 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,45 (m, 3H), 1,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0213] Composto 9: Uma mistura de composto 4 (100 mg, 0,25 mmol), (2,2,2-trifluoroetil)hidrazina (70% em peso em H₂O, 62 µl, 0,49 mmol), e HCl aquoso 12 N (40 µl, 0,048 mmol) em EtOH (2,5 ml) foi aquecido em micro-ondas Biotage a 120°C por 3 h e resfriado até a temperatura ambiente. A mistura foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com água. O extrato orgânico foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 20% de acetona em hexanos) para gerar produto parcialmente purificado, que foi purificado novamente por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 10% de EtOAc em CH₂Cl₂) para gerar o composto 9 (48 mg, 48% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 402$ (M+1).

[0214] Composto 10: O composto 10 (sólido branco) foi sintetizado a partir de composto 9 (45 mg, 0,11 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 7. $m/z = 402$ (M+1).

[0215] T3: O composto T3 (sólido amarelo-claro, 6 mg, 13% de rendimento de composto 9) foi sintetizado a partir de composto 10 (todos da última etapa, ≤ 0,11 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto T1. $m/z = 400$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 4,84 (dq, $J = 2,2, 7,7$ Hz, 2H), 2,84 (ddd, $J = 1,9, 6,0, 16,0$ Hz,

1H), 2,77 (m, 1H), 2,64 (td, $J = 6,7, 13,5$ Hz, 1H), 2,31 (dt, $J = 2,0, 12,6$ Hz, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0216] Composto 11 e composto 12: Reação A: Composto 4 (108 mg, 0,33 mmol) e dicloridrato de benzil-hidrazina (130 mg, 0,67 mmol) em EtOH (2,7 ml) foram aquecidos em micro-ondas Biotage a 110°C por 4 h. Reação B: Composto 4 (80 mg, 0,25 mmol) e dicloridrato de benzil-hidrazina (97 mg, 0,50 mmol) em EtOH (2 ml) foram aquecidos em micro-ondas Biotage a 110°C por 4 h. A mistura de reação da reação A e B foi combinada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com HCl aquoso 1 N e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 11 (68 mg, 29% de rendimento) e composto 12 (65 mg, 27% de rendimento) como um sólido branco. Composto 11: $m/z = 410$ (M+1); Composto 12: $m/z = 410$ (M+1).

[0217] Composto 13: O composto 11 (68 mg, 0,17 mmol) foi dissolvido em MeOH (2 ml). Metóxido de sódio (25% em peso em metanol, 57 μ l, 0,25 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 55°C por 2 h e resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e 10% de NaH₂PO₄ aquoso. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 13 (65 mg, 96% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 410$ (M+1)

[0218] T4: Composto 13 (68 mg, 0,17 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (2 ml), e a solução foi resfriada a 0°C. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (24 mg, 0,084 mmol) em DMF (1 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 1 h. Piridina (60 μ l, 0,74 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C por 2 h e a 40°C de um dia para o outro. A mistura foi resfriado até a temperatura ambiente; diluída com EtOAc; e lavada com água. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar composto T4 (35 mg, 52% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 408$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,27 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 5,27 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,22 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 2,60 (m, 3H), 2,17 (dt, $J = 2,3, 12,8$

Hz, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0219] Composto 14: O composto 14 (65 mg, rendimento quantitativo) foi sintetizado a partir de composto 12 (65 mg, 0,16 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 13. $m/z = 410$ (M+1).

[0220] T5: O composto T5 (31 mg, 48% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 14 (65 mg, 0,16 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto T4. $m/z = 408$ (M+1); 8,05 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,09 (m, 2H), 5,73 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 5,44 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,57 (qd, $J = 6,8, 13,5$ Hz, 1H), 2,25 (dt, $J = 2,0, 12,7$ Hz, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0221] Composto 15a: Uma mistura de composto 4 (43 mg, 0,13 mmol), (4-(trifluorometil)fenil)hidrazina (47 mg, 0,27 mmol) e HCl aquoso 12 N (22 μ l, 0,26 mmol) em EtOH (1,2 ml) foi aquecido em micro-ondas Biotage a 100°C por 2 h e, então, resfriado até a temperatura ambiente. A mistura foi concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com HCl aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, 0% a 20% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 15a (37 mg, 60% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 464$ (M+1)

[0222] Composto 16a: O composto 15a (35 mg, 0,076 mmol) foi dissolvido em MeOH (1,5 ml). Metóxido de sódio (25% em peso em metanol, 26 μ l, 0,11 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 55°C por 1 h e resfriada até a temperatura ambiente. EtOAc foi adicionado, seguido por 10% de NaH₂PO₄ aquoso para ajustar o pH < 7. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 25% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 16a (26 mg, 74% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 464$ (M+1)

[0223] T6: Composto 16a (26 mg, 0,056 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (0,36 ml), e a solução foi resfriada a 0°C. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (8 mg, 0,028 mmol) em DMF (0,2 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 1 h. Piridina (14 μ l, 0,17 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C por 2 h e resfriada à temperatura ambiente. EtOAc foi adicionado. A mistura foi lavada com HCl aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado.

O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de EtOAc em hexanos) para gerar composto T6 (12 mg, 46% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 462$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,70 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,88 (ddd, $J = 6,5, 11,4, 16,3$ Hz, 1H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,27 (dt, $J = 2,0, 12,7$ Hz, 1H), 2,16 (dd, $J = 6,5, 13,8$ Hz, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0224] Composto 15b: Composto 4 (82 mg, 0,25 mmol) e cloridrato de 4-hidrazinailpiridina (74 mg, 0,51 mmol) em EtOH (2 ml) foram aquecidos em micro-ondas Biotage a 100°C por 1 h e, então, resfriados até a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água. O extrato orgânico foi seco em Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, 0% a 40% de acetona em hexanos) para gerar o composto 15b (51 mg, 51% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 397$ (M+1)

[0225] Composto 16b: O composto 15b (48 mg, 0,12 mol) foi dissolvido em MeOH (1,2 ml). Metóxido de sódio (25% em peso em metanol, 42 μl , 0,18 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 55°C por 1 h e resfriada até a temperatura ambiente. EtOAc foi adicionado, seguido por 10% de NaH_2PO_4 aquoso para ajustar o pH < 7. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto bruto 16b como um sólido amarelo-claro, que foi usado na etapa seguinte sem purificação. $m/z = 397$ (M+1).

[0226] T7: O composto T7 foi sintetizado a partir do composto 16b (56 mg, 0,14 mmol) usando o mesmo procedimento conforme relatado para a síntese de T6. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 60% de EtOAc em hexanos) para gerar produto parcialmente purificado, que foi purificado novamente por cromatografia em coluna (C18, eluindo com 10% a 80% de acetonitrila em água) para gerar o composto T7 (10 mg, 18% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 395$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,89 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 2,98 (ddd, $J = 1,5, 6,4, 16,4$ Hz, 1H), 2,88 (ddd, $J = 6,7, 11,5, 16,3$ Hz, 1H), 2,58 (qd, $J = 6,8, 13,5$ Hz, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

[0227] Composto 15c: Reação A: Uma mistura de composto 4 (230 mg, 0,71

mmol), 4-hidrazinailquinolina (191 mg, 1,20 mmol) e HCl aquoso 12 N (0,12 ml, 0,26 mmol) em EtOH (7 ml) foi aquecido em micro-ondas Biotage a 110°C por 2 h e, então, resfriado até a temperatura ambiente. Reação B: Uma mistura de composto 4 (53 mg, 0,16 mmol), 4-hidrazinailquinolina (52 mg, 0,33 mmol) e HCl aquoso 12 N (27 µl, 0,32 mmol) em EtOH (1,6 ml) foi aquecido em micro-ondas Biotage a 110°C por 2 h e, então, resfriado até a temperatura ambiente. As duas reações foram combinadas e concentradas. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com NaHCO₃ aquoso saturado e água. O extrato orgânico foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 70% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 15c (38 mg, 10% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 464$ (M+1)

[0228] Composto 16c: O composto 16c foi sintetizado a partir de composto 15c (65 mg, 0,16 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 16b. $m/z = 447$ (M+1).

[0229] T8: O composto 16c (35 mg, 0,078 mmol) foi dissolvido em benzeno (0,8 ml). DDQ (21 mg, 0,093 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida a refluxo por 2 horas e resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com CH₂Cl₂ e NaHCO₃ aquoso saturado e agitada por 5 min. A fase orgânica foi separada, e a fase aquosa foi extraída três vezes com CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 20% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T8 (30 mg, 86% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 445$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,17 (br s, 1H), 8,29 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,61 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,53 (td, $J = 6,8, 13,1$ Hz, 1H), 2,35 (dd, $J = 11,7, 13,7$ Hz, 1H), 2,20 (dd, $J = 6,1, 13,7$ Hz, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0230] Composto 15d: Composto 4 (129 mg, 0,40 mmol) e cloridrato de (2-fluorofenil)hidrazina (130 mg, 0,80 mmol) em EtOH (4 ml) foram aquecidos em micro-ondas Biotage a 100°C por 2 h e, então, resfriados até a temperatura ambiente. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi diluído com CH₂Cl₂. A mistura foi lavada com HCl aquoso 1N. A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída duas vezes

com CH_2Cl_2 . Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 15d (155 mg, 94% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 414$ (M+1)

[0231] Composto 16d: Uma mistura de composto 15d (153 mg, 0,37 mmol) e K_2CO_3 (153 mg, 0,37 mmol) em MeOH (3,6 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. 10% de NaH_2PO_4 aquoso (20 ml) foram adicionados. A mistura foi extraída com EtOAc (2 × 15 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O produto bruto foi triturado com MTBE em refluxo e resfriado até a temperatura ambiente. O sólido precipitado foi coletado por filtração, lavado com MTBE e seco ao ar para gerar o composto 16d (87 mg, 57% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 414$ (M+1).

[0232] T9: Composto 16d (85 mg, 0,21 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (1,42 ml), e a solução foi resfriada a 0°C. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (29 mg, 0,10 mmol) em DMF (0,58 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 1 h. Piridina (50 µl, 0,62 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C por 5,5 h e resfriada à temperatura ambiente. EtOAc foi adicionado. A mistura foi lavada com HCl aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T9 (59 mg, 70% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 412$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (m, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,38 (m, 5H), 2,96 (ddd, $J = 1,7, 6,3, 16,1$ Hz, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,55 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,32 (br t, $J = 12,7$ Hz, 1H), 2,15 (dd, $J = 6,1, 13,8$ Hz, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

[0233] Composto 15e: Uma mistura de composto 4 (100 mg, 0,309 mmol), fenil-hidrazina (61 µl, 0,618 mmol) e HCl aquoso 10,1 N (61 µl, 0,618 mmol) em EtOH (2 ml) foi aquecida em sintetizador de micro-ondas a 100°C por 2 h e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com HCl aquoso 1N. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto bruto 15e (130 mg, rendimento quantitativo) como um vidro, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 396$ (M + 1).

[0234] Composto 16e: Uma mistura de composto 15e (125 mg, 0,316 mmol) e carbonato de potássio (87 mg, 0,632 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada sob nitrogênio à temperatura ambiente por 24 horas. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 saturado aquoso. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na_2SO_4 ; filtrado; e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 16e (69 mg, 55% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 396$ ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ

[0235] T11: Uma solução do composto 16e (63 mg, 0,159 mmol) em DMF anidro (3,0 ml) foi resfriada a 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (25 mg, 0,087 mmol) em DMF anidro (1,0 ml) foi adicionada. Após a mistura ter sido agitada a 0°C por 1 hora, piridina anidra (0,128 ml, 1,59 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi particionada entre EtOAc e KH_2PO_4 saturado aquoso. A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na_2SO_4 ; filtrados; e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T11 (33 mg, 53% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 394$ ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (m, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,51 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 2,98 (ddd, $J = 1,6, 6,3, 16,2$ Hz, 1H), 2,88 (ddd, $J = 6,5, 11,4, 16,1$ Hz, 1H), 2,54 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,27 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0236] Composto 15f: O composto 15f (vidro laranja, 133 mg, rendimento quantitativo) foi sintetizado a partir de composto 4 (100 mg, 0,309 mmol) e cloridrato de 4-clorofenil-hidrazina (111 mg, 0,618 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 15d. A reação foi aquecida em sintetizador de micro-ondas a 100°C por 3 h. O composto 15f foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em hexanos). $m/z = 430$ e 432 ($M + 1$).

[0237] Composto 16f: O composto 16f (vidro laranja, 67 mg, 52% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 15f (130 mg, 0,302 mmol) usando o

mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 16e. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 27 h. O composto 16f foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos). m/z = 430 e 432 ($M + 1$).

[0238] T13: O composto T13 (sólido amarelo, 44 mg, 68% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 16f (65 mg, 0,151 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto T11. T13 foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos). m/z = 428 e 430 ($M + 1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (m, 2H), 7,57 (m, 3H), 7,44 (m, 4H), 7,35 (m, 1H), 2,96 (ddd, J = 1,6, 6,3, 16,2 Hz, 1H), 2,87 (ddd, J = 6,4, 11,4, 16,2 Hz, 1H), 2,55 (qd, J = 6,8, 13,4 Hz, 1H), 2,27 (dt, J = 2,1, 12,8 Hz, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

[0239] Composto 15g: O composto 15g (vidro, 139 mg, 80% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 4 (121 mg, 0,374 mmol) e cloridrato de 3,4-diclorofenil-hidrazina (159 mg, 0,748 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 15d. A reação foi aquecida em sintetizador de micro-ondas a 100°C por 3 h. O composto 15g foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 10% de EtOAc em hexanos). m/z = 464 e 466 ($M + 1$).

[0240] Composto 16g: O composto 16g (vidro, 105 mg, 76% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 15g (138 mg, 0,297 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 16e. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 24 h. O composto 16g foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos). m/z = 464 e 466 ($M + 1$).

[0241] T10: O composto T10 foi sintetizado a partir de composto 16g (104 mg, 0,223 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto T11. O produto bruto foi purificado e triturado com MeOH. O sólido obtido foi triturado com 50% de MeOH aquoso em refluxo. O sólido precipitado foi coletado por filtração e seco a vácuo para gerar composto T10 (37 mg, 36% de rendimento) como um sólido branco. m/z = 462 e 464 ($M + 1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (m, 3H), 7,66 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (m, 4H), 2,96 (ddd, J = 1,5, 6,3, 16,1 Hz, 1H),

2,87 (m, 1H), 2,57 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,26 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,15 (dd, $J = 6,4, 13,8$ Hz, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0242] Composto 15h: O composto 15h (vidro, 120 mg, 95% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 4 (100 mg, 0,309 mmol) e cloridrato de 4-metilfenil-hidrazina (98 mg, 0,618 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 15d. A reação foi aquecida em sintetizador de micro-ondas a 100°C por 3 h. O composto 15h foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em hexanos). $m/z = 410$ ($M + 1$).

[0243] Composto 16h: O composto 16h (vidro, 94 mg, 79% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 15h (119 mg, 0,290 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 16e. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 24 h. O composto 16h foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos). $m/z = 410$ ($M + 1$).

[0244] T12: O composto T12 (sólido amarelo, 24 mg, 26% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 16h (94 mg, 0,229 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto T11. T12 foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos). $m/z = 408$ ($M + 1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,39 (m, 7H), 2,96 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,54 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,27 (td, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,14 (dd, $J = 6,3, 13,8$ Hz, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0245] Composto 15i: Uma mistura de composto 4 (100 mg, 0,309 mmol) e cloridrato de 4-metoxifenil-hidrazina (108 mg, 0,618 mmol) em EtOH (2,0 ml) foi aquecida num sintetizador de micro-ondas a 100°C por 3 h e, então, a 130°C por mais 1 h. Após resfriado até a temperatura ambiente, o resíduo foi particionado entre EtOAc e HCl aquoso 1,0 N. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 ; filtrada; e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos) para gerar composto parcialmente purificado 15i (40 mg, 30% de rendimento) como um vidro amarelo, que foi usada na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 426$ ($M + 1$).

[0246] Composto 16i: O composto 16i (vidro amarelo, 60 mg, 61% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 15i (98 mg, 0,230 mmol) usando o

mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 16e. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 19 h. O composto 16i foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos). $m/z = 426$ ($M + 1$).

[0247] T14: O composto T14 foi sintetizado a partir de composto 16i (59 mg, 0,138 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto T11. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos), seguida por trituração com MeOH para gerar o composto T14 (14 mg, 24% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 424$ ($M + 1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,96 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,54 (qd, $J = 6,8, 13,4$ Hz, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,14 (dd, $J = 6,4, 13,9$ Hz, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0248] Composto 19: A uma solução em agitação de composto 17 (Coltart e Danishefsky, 2003, 2,19 g, 9,77 mmol) em formato de etila (23 ml, 285,95 mmol), foi adicionado metóxido de sódio (25% em peso de solução em MeOH, 35 ml, 152,95 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 h e resfriada a 0°C. HCl aquoso (6 N, 20 ml, 120 mmol) foi adicionado para ajustar o pH < 7. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco em Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi misturado com cloridrato de hidroxilamina (910 mg, 13,10 mmol), EtOH (80 ml) e água (8 ml). A mistura foi aquecida a 55°C por 2 h e, então, resfriada à temperatura ambiente. Após concentração, o resíduo foi extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi seco em Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de acetona em hexanos) para gerar o composto 18 (453 mg, 19% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 250$ ($M+1$). A partir da coluna, o composto 19 (736 mg, 37% de rendimento) foi obtido como um óleo incolor. $m/z = 206$ ($M+1$).

[0249] Composto 20: O composto 19 (520 mg, 2,53 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (25 ml). Eterato de etila e brometo de magnésio (1,60 g, 6,20 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (1,32 ml, 7,56 mmol) foram adicionados sequencialmente à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 min, e cloreto de benzoíla (0,382 ml, 3,29 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à

temperatura ambiente por 3 h; refluxada de um dia para o outro; e resfriada até a temperatura ambiente. Na HCO_3 foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. A fase orgânica foi separada, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 20 (560 mg, 71% de rendimento) como um óleo laranja. $m/z = 310$ (M+1).

[0250] Composto 21a: Uma mistura de composto 20 (200 mg, 0,65 mmol), cloridrato de (4-cianofenil)hidrazina (219 mg, 1,29 mmol) e HCl 12 N (60 μL , 0,72 mmol) em EtOH (3 ml) foi aquecida em micro-ondas Biotage a 100°C por 2 h e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi diluído com EtOAc, e a mistura foi lavada com água. O extrato orgânico foi seco em Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna duas vezes (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar composto parcialmente purificado 21a (110 mg, 42% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 407$ (M+1).

[0251] Composto 22a: O composto 21a (110 mg, 0,27 mmol) foi dissolvido em MeOH (4 ml). Metóxido de sódio (25% em peso em metanol, 93 μL , 0,41 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 55°C por 2 h; resfriada até a temperatura ambiente; e concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e 10% de NaH_2PO_4 aquoso para ajustar o $\text{pH} < 7$. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 65% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 22a (55 mg, 50% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 407$ (M+1)

[0252] T15: Uma solução do composto 22a (55 mg, 0,14 mmol) em DMF anidro (2 ml) foi resfriada a 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (19,3 mg, 0,067 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. Após a mistura ter sido agitada a 0°C por 1 hora, piridina anidra (60 μL , 0,74 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 55°C por 2 hora e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com água. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado duas vezes por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar composto T15 (21 mg, 38% de rendimento) como um

sólido amarelo. $m/z = 405$ ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (m, 2H), 7,69 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 2,92 (m, 2H), 2,65 (m, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,59 (s, 3H).

[0253] Composto 21b: Uma mistura de composto 20 (117 mg, 0,38 mmol), cloridrato de (4-fluorofenil)hidrazina (123 mg, 0,76 mmol) e HCl 12 N (40 μl , 0,48 mmol) em EtOH (2,5 ml) foi aquecida em micro-ondas Biotage a 120°C por 3 h e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de EtOAc em hexanos) para gerar produto parcialmente purificado, que foi purificado novamente por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de EtOAc em hexanos) para gerar composto parcialmente purificado 21b (35 mg, 23% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 400$ ($M+1$).

[0254] Composto 22b: O composto 21b (35 mg, 0,088 mol) foi dissolvido em MeOH (2 ml). Metóxido de sódio (25% em peso em metanol, 30 μl , 0,13 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 55°C por 2 h e resfriada até a temperatura ambiente. EtOAc foi adicionado, seguido por 10% de NaH_2PO_4 aquoso para ajustar o pH < 7. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado duas vezes por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 22b (12 mg, 34% de rendimento). $m/z = 400$ ($M+1$)

[0255] T16: Uma solução do composto 22b (12 mg, 0,030 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi resfriada a 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (4,4 mg, 0,015 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. Após a mistura ter sido agitada a 0°C por 1 hora, piridina anidra (10 μl , 0,12 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 55°C por 2 hora e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com água. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T16 (contém 11% de 1,2-epóxido, 4,9 mg, 41% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 398$ ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,36 (m, 5H), 2,91 (m, 2H), 2,64 (m,

3H), 1,82 (m, 2H), 1,53 (s, 3H).

[0256] Compostos 23a e 24a: Composto 4 (180 mg, 0,56 mmol) e cloridrato de o-tolil-hidrazina (180 mg, 1,13 mmol) em EtOH (4 ml) foram aquecidos em micro-ondas Biotage a 120°C por 1 h e, então, resfriados até a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com MTBE. A mistura foi lavada com HCl aquoso 1 N, NaOH aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 23a (199 mg, 87% de rendimento) como um sólido bege. $m/z = 410$ (M+1) A partir da coluna, também é obtido o composto 24a (13 mg, 6% de rendimento). $m/z = 410$ (M+1).

[0257] Composto 25a: Uma mistura de composto 23a (111 mg, 0,27 mmol) e K₂CO₃ (112 mg, 0,81 mmol) em MeOH (2,8 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. 10% de NaH₂PO₄ aquoso (20 ml) foram adicionados. A mistura foi extraída com EtOAc (2 × 15 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O produto bruto foi triturado com MTBE em refluxo, resfriado até a temperatura ambiente e mantido à temperatura ambiente por 2 h. O sólido precipitado foi coletado por filtração e seco ao ar para gerar o composto 25a (80 mg, 72% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 410$ (M+1).

[0258] T17: Composto 25a (77 mg, 0,19 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (0,5 ml), e a solução foi resfriada a 0°C. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (27 mg, 0,094 mmol) em DMF (0,5 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 1 h. Piridina (45 µl, 0,56 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C por 5,5 h e resfriada à temperatura ambiente. EtOAc foi adicionado. A mistura foi lavada com HCl aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar composto T17 (48 mg, 63% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 408$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ~3/1 mistura de atropisômeros. Isômero principal: 7,73 (m, 2H), 7,31-7,51 (m, 7H), 7,22 (s, 1H), 2,86-3,01 (m, 2H), 2,51 (qd, 1H, $J = 6,4, 13,2$ Hz), 2,30 (dt, 1H, $J = 1,6, 12,8$ Hz), 2,15 (dd, 1H, $J = 6,4, 14,0$ Hz), 2,03 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,32 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

[0259] Composto 26a: O composto 24a (28 mg, 0,068 mmol) foi dissolvido em

MeOH (0,7 ml). Metóxido de sódio (25% em peso em metanol, 31 µl, 0,14 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 55°C por 1 h e resfriada até a temperatura ambiente. 10% de NaH₂PO₄ aquoso (10 ml) foram adicionados para ajustar o pH < 7. A mistura foi extraída com EtOAc (2 × 10 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de acetona em hexanos) para gerar o composto 26a (24 mg, 86% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 410$ (M+1)

[0260] T18: O composto 26a (24 mg, 0,059 mmol) foi dissolvido em tolueno (0,6 ml). DDQ (15 mg, 0,066 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 85°C por 2,5 h e resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com CH₂Cl₂ (10 ml) e NaHCO₃ aquoso saturado (10 ml) e agitada por 5 min. A fase orgânica foi separada, e a fase aquosa foi extraída três vezes com CH₂Cl₂ (3 × 10 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T18 (10,8 mg, 45% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 408$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 7,23 (m, 7H), 7,08 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,10 (dd, $J = 6,3, 13,2$ Hz, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,81 (qd, $J = 6,6, 12,6$ Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,34 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 3H).

[0261] Compostos 23b e 24b: Os compostos 23b e 24b (131 mg, 67% de rendimento) foram sintetizados a partir de composto 4 (129 mg, 0,40 mmol) e cloridrato de 4-(trifluorometoxi)fenil-hidrazina (100 mg, 0,44 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de compostos 23a e 24a. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar uma mistura de compostos 23b e 24b. $m/z = 480$ (M+1).

[0262] Compostos 25b e 26b: Uma mistura de compostos 23b e 24b (129 mg, 0,27 mmol) e K₂CO₃ (111 mg, 0,80 mmol) em MeOH (2,8 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. 10% de NaH₂PO₄ aquoso foram adicionados. A mistura foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secos em Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a

30% de acetona em hexanos) para gerar composto 25b (100 mg, 78% de rendimento) e 26b (14 mg, 11% de rendimento). Composto 25b: sólido branco; $m/z = 480$ ($M + 1$); Composto 26b: sólido branco; $m/z = 480$ ($M + 1$).

[0263] T19: O composto T19 foi sintetizado a partir de composto 25b (98 mg, 0,20 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto T17. O produto bruto foi purificado duas vezes por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar composto T19 (78 mg, 80% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 478$ ($M + 1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,36 (m, 1H), 2,97 (ddd, $J = 1,6, 6,3, 16,1$ Hz, 1H), 2,88 (ddd, $J = 6,4, 11,4, 16,2$ Hz, 1H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,27 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,80 (tdd, $J = 6,3, 12,1, 18,9$ Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0264] T20: Composto 26b (14 mg, 0,029 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (0,1 ml), e a solução foi resfriada a 0°C . 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (4,2 mg, 0,015 mmol) em DMF (0,21 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 1 h. Piridina (10 μl , 0,12 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C por 3 h e resfriada à temperatura ambiente. EtOAc (20 ml) foi adicionado. A mistura foi lavada com HCl aquoso 1 N (10 ml) e água (3×10 ml). O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar composto T20 (10,1 mg, 72% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 478$ ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 7,16 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,18 (dt, $J = 2,3, 12,7$ Hz, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0265] Compostos 23c e 24c: Os compostos 23c e 24c foram sintetizados a partir de composto 4 (129 mg, 0,40 mmol) e cloridrato de bifenil-4-il-hidrazina (176 mg, 0,80 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 23a e 24a. A reação foi aquecida em sintetizador de micro-ondas a 100°C por 2 h e, então, a 120°C por 3 h. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos) para gerar uma mistura a aproximadamente 9/1 de compostos 23c e 24c (97 mg, 52% de rendimento) como um sólido amarelo. Composto 23c: $m/z = 472$ ($M + 1$); Composto 24c: $m/z = 472$ ($M +$

1).

[0266] Compostos 25c e 26c: Uma mistura de composto 23c e 24c (95 mg, 0,20 mmol) e K_2CO_3 (84 mg, 0,61 mmol) em MeOH (3 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. 10% de NaH_2PO_4 aquoso foram adicionados. A mistura foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secos em Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de acetona em hexanos) para gerar o composto 25c (56 mg, 59% de rendimento) e composto 26c (10 mg, 11% de rendimento). Composto 25c: sólido branco; $m/z = 472$ ($M + 1$); Composto 26c: sólido branco; $m/z = 472$ ($M + 1$).

[0267] T21: Composto 25c (54 mg, 0,11 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (0,57 ml), e a solução foi resfriada a 0°C. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (16 mg, 0,056 mmol) em DMF (0,57 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 1 h. Piridina (28 μ l, 0,35 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C por 5,5 h e resfriada à temperatura ambiente. EtOAc foi adicionado. A mistura foi lavada com HCl aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos). O produto obtido foi recristalizado a partir de EtOAc e hexanos para gerar o composto T21 (34 mg, 63% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 470$ ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,67 (m, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 2,99 (ddd, $J = 1,6, 6,3, 16,4$ Hz, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,29 (dt, $J = 2,0, 12,9$ Hz, 1H), 2,16 (dd, $J = 6,4, 13,8$ Hz, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0268] T22: Composto 26c (10 mg, 0,021 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (0,1 ml), e a solução foi resfriada a 0°C. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (3,0 mg, 0,010 mmol) em DMF (0,1 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 1 h. Piridina (10 μ l, 0,12 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C por 3 h e resfriada à temperatura ambiente. EtOAc foi adicionado. A mistura foi lavada com HCl aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 18% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T22 (8,4 mg, 84% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 470$ ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61

(s, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 7,34 (m, 6H), 7,21 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,20 (dt, $J = 2,3, 12,8$ Hz, 1H), 2,09 (dd, $J = 7,1, 13,7$ Hz, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0269] Composto 23d e 24d: Composto 4 (200 mg, 0,62 mmol) e cloridrato de 1-naftil-hidrazina (240 mg, 1,23 mmol) em EtOH (4 ml) foram aquecidos em micro-ondas Biotage a 120°C por 2 h e, então, resfriados até a temperatura ambiente. A mistura foi concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc (20 ml). A mistura foi lavada com HCl aquoso 1 N (10 ml) e água (2 × 10 ml). O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar uma mistura de compostos 23d e 24d (270 mg, 98% de rendimento) como um sólido rosa. Composto 23d e 24d: $m/z = 446$ (M+1).

[0270] Compostos 25d e 26d: Uma mistura de compostos 23d e 24d (270 mg, 0,61 mmol) e K₂CO₃ (418 mg, 3,02 mmol) em MeOH (6 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. 10% de NaH₂PO₄ aquoso (15 ml) foram adicionados. A mistura foi agitada por 5 min e extraída com EtOAc (20 ml). O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% acetona em hexanos) para gerar o composto 25d (110 mg, 41% de rendimento) como um sólido rosa. As frações misturadas foram combinadas e purificadas novamente por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de acetona em hexanos) para gerar o composto 26d (15 mg, 6% de rendimento) como um sólido branco. Composto 25d: $m/z = 446$ (M+1); composto 26d: $m/z = 446$ (M+1).

[0271] T23: T23 (sólido branco, 80 mg, 73% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 25d (109 mg, 0,25 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de T21. O composto T23 foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de acetona em hexanos). $m/z = 444$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, mistura a 2:1 de atropisômeros) δ [8,28 (d, $J = 8,4$ Hz), 8,27 (d, $J = 8,4$ Hz); 2:1; 1H], [8,17 (d, $J = 8,4$ Hz), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz); 2:1; 1H], [8,02 (d, $J = 7,2$ Hz), 7,92 (d, $J = 7,3$ Hz); 1:2; 1H], 5,70 (m, 5H), 7,44 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), [7,02 (d, $J = 8,5$ Hz), 6,99 (d, $J = 8,4$ Hz); 1:2; 1H], 6,66 (s, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,67 (tt, $J = 6,8, 13,9$ Hz, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), [1,56 (s),

1,10 (s); 2:1; 3H], [1,18 (d, $J = 7,2$ Hz), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz); 1:2; 3H].

[0272] T24: T24 (sólido branco, 9 mg, 65% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 26d (14 mg, 0,31 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de T21. O composto T24 foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de acetona em hexanos). $m/z = 444$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,64 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,31 (dt, $J = 2,2, 12,7$ Hz, 1H), 2,15 (dd, $J = 6,0, 13,7$ Hz, 1H), 1,87 (dq, $J = 6,9, 12,6$ Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,36 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0273] Compostos 23e e 24e: Os compostos 23e e 24e (mistura a aproximadamente 6/1, sólido marrom, 256 mg, 95% de rendimento) foram sintetizados a partir de composto 4 (200 mg, 0,62 mmol) e cloridrato de 4-isopropilfenil-hidrazina (230 mg, 1,18 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de compostos 23d e 24d. O composto 23e e 24e foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos). Composto 23e $m/z = 438$ (M+1); composto 24e: $m/z = 438$ (M+1).

[0274] Compostos 25e e 26e: Os compostos 23e e 24e (256 mg, 0,59 mmol) foram dissolvidos em MeOH (2,9 ml). Metóxido de sódio (25% em peso em metanol, 267 μl , 1,17 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 55°C por 1 h e resfriada até a temperatura ambiente. 10% de NaH_2PO_4 aquoso foi adicionado para ajustar o pH < 7. A mistura foi extraída duas vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% acetona em hexanos) para gerar o composto 25e (176 mg, 69% de rendimento) como um sólido branco. As frações misturadas foram combinadas e purificadas novamente por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de acetona em hexanos) para gerar o composto 26e (31 mg, 12% de rendimento) como um sólido branco. Composto 25e: $m/z = 438$ (M+1); composto 26e: $m/z = 438$ (M+1).

[0275] T25: Composto 25e (176 mg, 0,40 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (1 ml), e a solução foi resfriada a 0°C. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (57 mg, 0,20 mmol) em DMF (1 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 1 h. Piridina (162 μl , 2,01 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C por 3 h e resfriada à

temperatura ambiente. EtOAc foi adicionado. A mistura foi lavada com HCl aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O produto bruto foi dissolvido em CH₂Cl₂ (1 ml). EtOAc (3 ml) foi adicionado. A mistura foi aquecida até refluxo para deixar o solvente evaporar. Quando o volume foi reduzido a aproximadamente 1 ml, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e mantida por 2 h. O sólido precipitado foi coletado por filtração, lavado com EtOAc e seco a vácuo para gerar o composto T25 (110 mg, 63% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 436$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (m, 6H), 7,34 (m, 1H), 3,05 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,97 (ddd, $J = 1,6, 6,4, 16,1$ Hz, 1H), 2,88 (ddd, $J = 6,4, 11,4, 16,1$ Hz, 1H), 2,53 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,27 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,13 (ddd, $J = 3,3, 5,3, 10,3$ Hz, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,57 (m, 3H), 1,32 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,31 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

[0276] T26: Composto 26e (31 mg, 0,071 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (0,5 ml), e a solução foi resfriada a 0°C. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (10 mg, 0,035 mmol) em DMF (0,2 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 1 h. Piridina (29 µl, 0,36 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C por 3 h e resfriada à temperatura ambiente. EtOAc foi adicionado. A mistura foi lavada com HCl aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T26 (25 mg, 81% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 436$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (s, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,17 (m, 6H), 2,89 (hept, $J = 6,9$, 1H), 2,78 (ddd, $J = 1,4, 6,6, 16,4$ Hz, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,19 (dt, $J = 2,3, 12,8$ Hz, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

[0277] Composto 23f e 24f: Reação A: Composto 4 (100 mg, 0,31 mmol) e dicloridrato de oxan-4-il-hidrazina (117 mg, 0,63 mmol) em EtOH (2 ml) foram aquecidos em micro-ondas Biotage a 120°C por 2,5 h e, então, resfriados até a temperatura ambiente. Reação B: Composto 4 (100 mg, 0,31 mmol) e dicloridrato de oxan-4-il-hidrazina (117 mg, 1,13 mmol) em EtOH (2 ml) foram aquecidos em micro-ondas Biotage a 120°C por 5 h e, então, resfriados até a temperatura ambiente. As duas reações foram combinadas e particionadas entre CH₂Cl₂ (20 ml) e água (20 ml). A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 × 15 ml). Os

extratos orgânicos combinados foram secos em Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 23f (78 mg, 31% de rendimento) e composto 24f (81 mg, 32% de rendimento). Composto 23f: sólido branco; $m/z = 404$ (M+1); Composto 24f: sólido branco; $m/z = 404$ (M+1).

[0278] Composto 25f: Composto 23f (76 mg, 0,19 mmol) e K_2CO_3 (78 mg, 0,56 mmol) em MeOH (2 ml) foram agitados à temperatura ambiente por 14 h. 10% de NaH_2PO_4 aquoso (20 ml) foram adicionados. A mistura foi extraída com EtOAc (2 × 15 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi triturado com EtOAc (1 ml) em refluxo e, então, resfriado até a temperatura ambiente. O sólido precipitado foi coletado por filtração, lavado com EtOAc e seco a vácuo para gerar o composto 25f (52 mg, 68% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 404$ (M+1).

[0279] T27: Composto 25f (51 mg, 0,13 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (0,6 ml), e a solução foi resfriada a 0°C. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (18 mg, 0,063 mmol) em DMF (0,6 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 1,5 h. Piridina (51 µl, 0,62 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C por 3 h e resfriada à temperatura ambiente. EtOAc foi adicionado. A mistura foi lavada com HCl aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar composto T27 (46 mg, 91% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 402$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 4,23 (m, 3H), 3,63 (dt, $J = 2,2, 12,2$ Hz, 1H), 3,56 (dt, $J = 2,2, 12,2$ Hz, 1H), 2,73 (m, 5H), 2,26 (dt, $J = 1,9, 12,6$ Hz, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,83 (ddd, $J = 2,2, 4,3, 13,3$ Hz, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0280] Composto 26f: O composto 26f (sólido branco, 72 mg, 91% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 24f (79 mg, 0,20 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 25f. O composto 26f foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos). $m/z = 404$ (M+1).

[0281] T28: O composto T28 (sólido branco, 42 mg, 53% de rendimento) foi

sintetizado a partir de composto 26f (79 mg, 0,20 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto T27. O composto T28 foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos). $m/z = 402$ ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 4,21 (tt, $J = 4,2, 11,4$ Hz, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,37 (dtd, $J = 2,2, 12,0, 14,1$ Hz, 2H), 2,53 (m, 3H), 2,36 (pd, $J = 4,7, 12,0$ Hz, 2H), 2,12 (dt, $J = 2,2, 12,8$ Hz, 1H), 1,99 (dd, $J = 6,5, 13,6$ Hz, 1H), 1,75 (m, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,29 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H)

[0282] Composto 27 e 28: Reação A: Composto 4 (100 mg, 0,31 mmol) e dicloridrato de 1,1-dióxido de 3-hidrazinailtetra-hidrotiofeno (115 mg, 1,62 mmol) em EtOH (2 ml) foram aquecidos em micro-ondas Biotage a 120°C por 3 h e, então, resfriados até a temperatura ambiente. Reação B: Composto 4 (100 mg, 0,31 mmol) e dicloridrato de 1,1-dióxido de 3-hidrazinailtetra-hidrotiofeno (115 mg, 1,62 mmol) em EtOH (2 ml) foram aquecidos em micro-ondas Biotage a 120°C por 5 h e, então, resfriados até a temperatura ambiente. As duas reações foram combinadas e particionadas entre CH_2Cl_2 (20 ml) e água (20 ml). A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 × 15 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 27 (94 mg, 35% de rendimento) e composto 28 (89 mg, 33% de rendimento). Composto 27: sólido branco; $m/z = 438$ ($M+1$); Composto 28: sólido branco; $m/z = 438$ ($M+1$).

[0283] Composto 29: Uma mistura de composto 27 (92 mg, 0,21 mmol) e K_2CO_3 (78 mg, 0,63 mmol) em MeOH (2 ml) e THF (1 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 14 h. 10% de NaH_2PO_4 aquoso (15 ml) foram adicionados. A mistura foi extraída com EtOAc (20 ml). O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 29 (69 mg, 75% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 438$ ($M+1$)

[0284] T29: Composto 29 (69 mg, 0,16 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (0,4 ml), e a solução foi resfriada a 0°C. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (23 mg, 0,080 mmol) em DMF (0,4 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 1,5 h. Piridina (64 μl , 0,79 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C por 3 h e

resfriada à temperatura ambiente. EtOAc foi adicionado. A mistura foi lavada com HCl aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 60% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T29 (34 mg, 50% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 436$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCN) δ 8,33 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 5,38 (qd, $J = 6,6, 8,9$ Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,19 (dddd, $J = 0,9, 7,0, 7,9, 13,0$ Hz, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,28 (dt, $J = 2,0, 12,6$ Hz, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0285] Composto 30: Uma mistura de composto 28 (80 mg, 0,18 mmol) e K₂CO₃ (80 mg, 0,58 mmol) em MeOH (2 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 18 h. 10% de NaH₂PO₄ aquoso (20 ml) foram adicionados. A mistura foi extraída com EtOAc (2 × 15 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 60% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 30 (65 mg, 81% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 438$ (M+1)

[0286] T30: Composto 30 (65 mg, 0,15 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (0,75 ml), e a solução foi resfriada a 0°C. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (22 mg, 0,077 mmol) em DMF (0,75 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 1,5 h. Piridina (60 μ l, 0,74 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C por 3 h e resfriada até a temperatura ambiente. EtOAc foi adicionado. A mistura foi lavada com HCl aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 60% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T30 (31 mg, 48% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 436$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 5,15 (pent, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,79 (dt, $J = 7,8, 14,0$ Hz, 2H), 3,50 (dd, $J = 7,7, 13,5$ Hz, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,83 (m, 5H), 2,27 (dt, $J = 1,9, 12,6$ Hz, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0287] Composto 31a: Composto 4 (200 mg, 0,62 mmol) e cloridrato de 2-hidrazino-5-metil-piridina (198 mg, 1,24 mmol) em EtOH (4 ml) foram aquecidos em micro-ondas Biotage a 120°C por 2 h e, então, até a temperatura ambiente. A mistura

foi concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com água. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 31a (215 mg, 85% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 411$ (M+1)

[0288] Composto 32a: O composto 31a (215 mg, 0,52 mmol) foi dissolvido em MeOH (2,6 ml). Metóxido de sódio (25% em peso em metanol, 239 μ l, 1,04 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 55°C por 1 h e resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre 10% de NaH₂PO₄ aquoso (10 ml) e EtOAc (20 ml). O extrato orgânico foi lavado com água, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 32a (187 mg, 87% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 411$ (M+1)

[0289] T31: Composto 32a (187 mg, 0,46 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (1 ml), e a solução foi resfriada a 0°C. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (65 mg, 0,23 mmol) em DMF (1,3 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 1 h. Piridina (183 μ l, 2,27 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C por 3 h e resfriada à temperatura ambiente. EtOAc (20 ml) foi adicionado. A mistura foi lavada com água (3 $\times$ 15 ml). O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi diluído com tolueno e concentrado para remover piridina residual. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar composto T31 (145 mg, 78% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 409$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1H), 8,27 (td, $J = 0,8, 2,5, 1$ H), 7,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,70 (ddd, $J = 0,7, 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 2,93 (ddd, $J = 1,7, 6,0, 16,1$ Hz, 1H), 2,83 (ddd, $J = 6,2, 11,5, 16,2, 1$ H), 2,65 (td, $J = 6,8, 13,6$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,21 (dt, $J = 2,1, 12,6$ Hz, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0290] Composto 31b: Composto 4 (200 mg, 0,62 mmol) e cloridrato de 5-hidrazinil-2-metilpiridina (198 mg, 1,24 mmol) em EtOH (4 ml) foram aquecidos em micro-ondas Biotage a 120°C por 2 h e, então, resfriados até a temperatura ambiente. A mistura foi concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc (20 ml) e lavado com água (3 $\times$ 10 ml). O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo

foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de acetona em hexanos) para gerar o composto 31b (205 mg, 81% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 411$ (M+1)

[0291] Composto 32b: Uma mistura de composto 31b (205 mg, 0,50 mmol) e K_2CO_3 (345 mg, 2,50 mmol) em MeOH (5 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 15 h. 10% de NaH_2PO_4 aquoso (15 ml) foram adicionados. A mistura foi agitada por 5 min e extraída com EtOAc (20 ml). O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de acetona em hexanos) para gerar o composto 32b (185 mg, 90% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 411$ (M+1)

[0292] T32: O composto T32 (sólido branco-sujo, 150 mg, 82% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 32b (184 mg, 0,45 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de T31. Composto T32 foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de acetona em hexanos). $m/z = 409$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, mistura a 1:1 de atropisômeros) δ [8,69 (s), 8,69 (s); 1:1; 1H], 7,74 (dd, $J = 2,6, 8,2$ Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 2,96 (ddd, $J = 1,6, 6,3, 16,2$ Hz, 1H), 2,87 (ddd, $J = 6,4, 11,4, 16,1$ Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,5$ Hz, 1H), 2,28 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,15 (dd, $J = 6,0, 14,4$ Hz, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0293] Composto 33: Composto 4 (200 mg, 0,62 mmol) e cloridrato de (3-bromofenil)hidrazina (276 mg, 1,23 mmol) em EtOH (4 ml) foram aquecidos em micro-ondas Biotage a 120°C por 4 h e, então, resfriados até a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com HCl aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 33 (250 mg, 85% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 474$ e 476 (M+1)

[0294] Composto 34: O composto 33 (247 mg, 0,52 mmol) foi dissolvido em MeOH (2,6 ml). Metóxido de sódio (25% em peso em metanol, 240 μ l, 1,05 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 55°C por 1 h e resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi tratada com 10% de NaH_2PO_4 aquoso (10 ml)

para ajustar o pH < 7 e extraída duas vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 34 (257 mg, rendimento quantitativo) como um sólido branco. *m/z* = 474 e 476 (M+1)

[0295] T33: Composto 34 (157 mg, 0,33 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (0,8 ml), e a solução foi resfriada a 0°C. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (47 mg, 0,16 mmol) em DMF (0,8 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 1,5 h. Piridina (134 µl, 1,66 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C por 3 h e resfriada à temperatura ambiente. EtOAc (20 ml) foi adicionado. A mistura foi lavada com HCl aquoso 1 N (10 ml) e água (3 × 15 ml). O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar composto T33 (123 mg, 78% de rendimento) como um sólido amarelo. *m/z* = 472 e 474 (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 2,96 (ddd, *J* = 1,5, 6,3, 16,2 Hz, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,56 (qd, *J* = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,26 (dt, *J* = 2,1, 12,7 Hz, 1H), 2,15 (dd, *J* = 6,5, 13,8 Hz, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

[0296] T34: Uma mistura de composto T33 (73 mg, 0,15 mmol), ácido 3-piridinilborônico (29 mg, 0,24 mmol) e K₃PO₄ (99 mg, 0,47 mmol) em 1,4-dioxano (0,72 ml) e DMF (0,36 ml) num frasco foi borbulhada com N₂ por 5 min. Tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (9 mg, 0,008 mmol) foi adicionado. O frasco foi vedado e aquecido a 90°C por 3 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com EtOAc (20 ml). A mistura foi lavada com água (4 × 10 ml). O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de acetona em hexanos) para gerar o produto parcialmente purificado, que foi purificado novamente por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de acetona em CH₂Cl₂) para gerar o composto T34 (22 mg, 30% de rendimento) como um sólido branco. *m/z* = 471 (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (dd, *J* = 0,8, 2,5 Hz, 1H), 8,66 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 7,93 (ddd, *J* = 1,6, 2,4, 7,9 Hz, 1H), 7,81 (ddd, *J* = 1,1, 1,8, 7,8 Hz, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (ddd, *J* = 1,1, 2,1, 7,8 Hz, 1H),

7,42 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,90 (ddd, $J = 6,5, 11,4, 16,2$ Hz, 1H), 2,55 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,29 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,82 (tdd, $J = 6,2, 12,2, 18,6$ Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0297] Composto 35: Uma mistura de composto 34 (50 mg, 0,11 mmol), ácido fenilborônico (19 mg, 0,16 mmol) e K_3PO_4 (67 mg, 0,32 mmol) em 1,4-dioxano (0,5 ml) e DMF (0,25 ml) num frasco foi borbulhada com N_2 por 3 min. Tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (6 mg, 0,005 mmol) foi adicionado. O frasco foi vedado e aquecido a 90°C por 4,5 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e particionada entre EtOAc (20 ml) e 10% de NaH_2PO_4 aquoso (15 ml). O extrato orgânico foi separado e lavado com água (3 × 15 ml). O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 35 (39 mg, 78% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 472$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$)

[0298] T35: Composto 35 (39 mg, 0,083 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (0,4 ml), e a solução foi resfriada a 0°C. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (12 mg, 0,041 mmol) em DMF (0,4 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 1,5 h. Piridina (34 µl, 0,42 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C por 3 h e resfriada à temperatura ambiente. EtOAc (20 ml) foi adicionado. A mistura foi lavada com HCl aquoso 1 N (10 ml) e água (3 × 10 ml). O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T35 (28 mg, 72% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 470$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (m, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,64 (m, 4H), 7,45 (m, 7H), 2,98 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,55 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,29 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,15 (dd, $J = 6,4, 13,7$ Hz, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0299] Composto 36: Composto 4 (1,00 g, 3,09 mmol) e cloridrato de (4-bromofenil)hidrazina (1,38 g, 6,17 mmol) em EtOH (17 ml) foram aquecidos em micro-ondas Biotage a 120°C por 4 h e, então, resfriados até a temperatura ambiente. A mistura foi concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc (80 ml) e lavado com HCl aquoso 1 N (2 × 30 ml) e água (30 ml). O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna (gel de

sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 36 (1,367 g, 93% de rendimento) como um sólido amarelo. O composto 36 contém 11% do regioisômero de pirazol medido por HPLC. $m/z = 474/476$ (M+1).

[0300] Composto 37: O composto 36 (1,365 g, 2,88 mmol) foi dissolvido em MeOH (14 ml). Metóxido de sódio (25% em peso em metanol, 1,32 ml, 5,77 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 55°C por 1 h e resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi tratada com 10% de NaH₂PO₄ aquoso (50 ml) para ajustar o pH < 7 e extraída com EtOAc (2 × 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de acetona em hexanos) para gerar o composto 37 (1,120 g, 82% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 474/476$ (M+1).

[0301] Composto 38a: Uma mistura de composto 37 (90 mg, 0,19 mmol), ácido 2-fluorofenilborônico (40 mg, 0,29 mmol), K₃PO₄ (121 mg, 0,57 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) (11 mg, 0,010 mmol) num frasco foi purgada com N₂. 1,4-dioxano (1 ml) e DMF (0,5 ml) foram desgaseificados com N₂ e adicionados ao frasco. O frasco foi preenchido com N₂ e vedado. A mistura foi aquecida a 90°C por 4 hora e, então, resfriada até a temperatura ambiente. EtOAc (10 ml) e 10% de NaH₂PO₄ aquoso (6 ml) foram adicionados. A mistura foi filtrada através de um filtro de Celite® eluído com EtOAc (15 ml). O filtrado foi lavado com água (3 × 15 ml). O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 38a (78 mg, 87% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 490$ (M+1)

[0302] T36: Composto 38a (78 mg, 0,16 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (0,6 ml), e a solução foi resfriada a 0°C. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (23 mg, 0,080 mmol) em DMF (0,2 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 1 h. Piridina (64 µl, 0,79 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C por 3 h e resfriada à temperatura ambiente. EtOAc (20 ml) foi adicionado. A mistura foi lavada com HCl aquoso 1 N (10 ml) e água (3 × 10 ml). O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto

T36 (57 mg, 73% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 488$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,68 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz, 1H), 7,97 (td, $J = 2,1, 8,0$ Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,43 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,57 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,30 (dt, $J = 2,0, 12,8$ Hz, 1H), 2,16 (dd, $J = 6,2, 14,0$ Hz, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0303] Composto 38b: O composto 38b (sólido branco, 66 mg, 74% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 37 (90 mg, 0,19 mmol) e ácido 3-piridinilborônico (35 mg, 0,28 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 38a. O composto 38b foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de acetona em hexanos). $m/z = 473$ (M+1).

[0304] T37: Composto 38b (66 mg, 0,14 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (0,5 ml), e a solução foi resfriada a 0°C . 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (20 mg, 0,070 mmol) em DMF (0,2 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 1,5 h. Piridina (56 μl , 0,69 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C por 3 h e resfriada à temperatura ambiente. EtOAc (20 ml) foi adicionado. A mistura foi lavada com água (4 $\times$ 10 ml). O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 20% de acetona em CH_2Cl_2) para gerar o composto T37 (52 mg, 79% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 471$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 8,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,68 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz, 1H), 7,97 (td, $J = 2,1, 8,0$ Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,43 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,57 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,30 (dt, $J = 2,0, 12,8$ Hz, 1H), 2,16 (dd, $J = 6,2, 14,0$ Hz, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0305] Composto 38c: O composto 38c (sólido branco, 58 mg, 62% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 37 (90 mg, 0,19 mmol) e ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borônico (40 mg, 0,28 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 38a. O composto 38c foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 25% de EtOAc em CH_2Cl_2). $m/z = 491$ (M+1).

[0306] T38: O composto T38 (sólido branco, 49 mg, 85% de rendimento) foi

sintetizado a partir de composto 38c (58 mg, 0,12 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto T36. O composto T38 foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos). $m/z = 489$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (dt, $J = 2,2, 12,8$ Hz, 1H), 2,17 (dd, $J = 6,7, 13,7$ Hz, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,61 s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0307] Composto 38d: O composto 38d (sólido amarelo-claro, 65 mg, 72% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 37 (90 mg, 0,19 mmol) e ácido 4-piridinilborônico (35 mg, 0,28 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 38a. A mistura de reação foi aquecida a 90°C por 5 h. O composto 38d foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de acetona em hexanos). $m/z = 473$ (M+1).

[0308] T39: Composto 38d (65 mg, 0,14 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (0,5 ml), e a solução foi resfriada a 0°C. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (20 mg, 0,070 mmol) em DMF (0,2 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 1 h. Piridina (55 μl , 0,68 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C por 3 h e resfriada à temperatura ambiente. EtOAc (20 ml) foi adicionado. A mistura foi lavada com água (4 $\times$ 10 ml). O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 55% de acetona em hexanos) para gerar produto parcialmente purificado. O produto foi dissolvido em CH_2Cl_2 (1 ml) e EtOAc (2 ml). A mistura foi aquecida até refluxo para deixar o solvente evaporar. Quando o volume foi reduzido a aproximadamente 0,5 ml, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente. O sólido precipitado foi coletado por filtração, lavado com EtOAc e seco a vácuo para gerar o composto T39 (40 mg, 62% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 471$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,74 (m, 2H), 7,86 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 2,99 (ddd, $J = 1,6, 6,3, 16,2$ Hz, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,57 (qd, $J = 6,7, 13,3$ Hz, 1H), 2,29 (dt, $J = 2,1, 12,8$ Hz, 1H), 2,17 (dd, $J = 6,8, 13,3$ Hz, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0309] Composto 38e: O composto 38e (sólido branco, 73 mg, 79% de

rendimento) foi sintetizado a partir de composto 37 (90 mg, 0,19 mmol) e ácido (3-fluorofenil)borônico (40 mg, 0,29 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 38a. A mistura de reação foi aquecida a 90°C por 3,5 h. O composto 38e foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos). $m/z = 490$ (M+1).

[0310] Composto T40: O composto T40 (sólido branco, 57 mg, 79% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 38e (72 mg, 0,15 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto T36. O composto T40 foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de EtOAc em hexanos). $m/z = 488$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,41 (m, 6H), 7,12 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,29 (dt, $J = 2,0, 12,7$ Hz, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0311] Composto 38f: O composto 38f (sólido branco, 79 mg, 86% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 37 (90 mg, 0,19 mmol) e ácido *p*-tolilborônico (39 mg, 0,29 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 38a. A mistura de reação foi aquecida a 90°C por 3,5 h. O composto 38f foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de EtOAc em hexanos). $m/z = 486$ (M+1).

[0312] Composto T41: O composto T41 (sólido branco, 59 mg, 76% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 38f (78 mg, 0,16 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto T36. O composto T41 foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de EtOAc em hexanos). $m/z = 484$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (m, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (dt, $J = 2,0, 12,7$ Hz, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0313] Composto 38g: O composto 38g (sólido branco, 78 mg, 82% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 37 (90 mg, 0,19 mmol) e ácido 4-hidroximetilfenilborônico (43 mg, 0,28 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 38a. A mistura de reação foi aquecida a 90°C por 3,5 h. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo

com 0% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto parcialmente purificado 38g. O produto foi dissolvido em CH₂Cl₂ (1 ml) e EtOAc (2 ml). A mistura foi aquecida até refluxo para deixar o solvente evaporar. Quando o volume foi reduzido a aproximadamente 0,5 ml, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e mantida por 2 h. O sólido precipitado foi coletado por filtração, lavado com EtOAc e seco a vácuo para gerar o composto 38g. $m/z = 502$ (M+1).

[0314] Composto T42: O composto T42 (sólido amarelo, 24 mg, 31% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 38g (78 mg, 0,16 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto T36. O composto T42 foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de acetona em CH₂Cl₂). $m/z = 500$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 4,79 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,99 (ddd, $J = 1,6, 6,5, 16,6$ Hz, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,29 (dt, $J = 2,0, 12,6$ Hz, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,82 (tt, $J = 6,3, 12,6$ Hz, 1H), 1,74 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0315] Composto 38h: O composto 38h (sólido branco, 67 mg, 70% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 37 (90 mg, 0,19 mmol) e ácido 2-(hidroximetil)fenilborônico (43 mg, 0,28 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 38a. O composto 38h foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 90% de EtOAc em hexanos). $m/z = 502$ (M+1).

[0316] Composto T43: O composto T43 (sólido branco-sujo, 56 mg, 84% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 38h (67 mg, 0,13 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto T36. O composto T43 foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos). $m/z = 500$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (m, 2H), 7,62 (m, 3H), 7,57 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,36 (m, 2H), 4,65 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,01 (ddd, $J = 1,5, 6,7, 16,5$ Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,55 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,30 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,17 (dd, $J = 6,7, 13,8$ Hz, 1H), 1,91 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0317] Composto 38i: O composto 38i (sólido branco, 82 mg, 89% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 37 (90 mg, 0,19 mmol) e ácido o-

tolilborônico (39 mg, 0,29 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 38a. O composto 38i foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 25% de acetona em hexanos). $m/z = 486$ (M+1).

[0318] Composto T44: O composto T44 (sólido branco-sujo, 48 mg, 59% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 38i (82 mg, 0,17 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto T36. O composto T44 foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de EtOAc em hexanos). $m/z = 484$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 7,32 (m, 5H), 3,00 (ddd, $J = 1,3, 6,2, 16,1$ Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,17 (dd, $J = 6,5, 13,9$ Hz, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0319] Composto 38j: O composto 38j (sólido branco, 62 mg, 65% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 37 (90 mg, 0,19 mmol) e ácido 3-hidroximetilfenilborônico (43 mg, 0,28 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 38a. O composto 38j foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 70% de EtOAc em hexanos). $m/z = 502$ (M+1).

[0320] T45: Composto 38j (62 mg, 0,12 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (0,6 ml), e a solução foi resfriada a 0°C . 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (18 mg, 0,063 mmol) em DMF (0,6 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 1 h. Piridina (50 μl , 0,62 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C por 4 h e resfriada à temperatura ambiente. EtOAc (20 ml) foi adicionado. A mistura foi lavada com HCl aquoso 1 N e água (3×10 ml). O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de acetona em hexanos) para gerar composto T45 (52 mg, 84% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 500$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,50 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 4,81 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,29 (dt, $J = 2,0, 12,7$ Hz, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,79 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0321] Composto 38k: O composto 38k (semissólido branco, 51 mg, 75% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 37 (64 mg, 0,13 mmol) e ácido (4-metoxifenil)borônico (31 mg, 0,20 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 38a. A reação foi aquecida a 90°C por 3 horas. O composto 38k foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de EtOAc em hexanos). $m/z = 502$ (M+1).

[0322] T46: O composto T46 (sólido branco-sujo, 39 mg, 76% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 38k (51 mg, 0,10 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto T45. O composto T46 foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos). $m/z = 500$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (m, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,29 (dt, $J = 2,0, 12,7$ Hz, 1H), 2,15 (dd, $J = 6,5, 13,9$ Hz, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0323] Composto 38l: O composto 38l (sólido branco, 27 mg, 78% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 37 (32 mg, 0,067 mmol) e ácido (4-(dimetilamino)fenil)borônico (17 mg, 0,10 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 38a. O composto 38l foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de acetona em hexanos). $m/z = 515$ (M+1).

[0324] T47: Composto 38l (26 mg, 0,051 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (0,25 ml), e a solução foi resfriada a 0°C. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (7,2 mg, 0,025 mmol) em DMF (0,25 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 1 h. Piridina (20 μl , 0,25 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C por 3 h e resfriada à temperatura ambiente. EtOAc (20 ml) foi adicionado. A mistura foi lavada com NaOH aquoso 1 N (10 ml), água (3 $\times$ 10 ml) e salmoura (10 ml). O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de EtOAc em hexanos) para gerar produto parcialmente purificado e foi purificado novamente por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de acetona em hexanos) para gerar composto T47 (6 mg, 23% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 513$ (M+1);

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (m, 5H), 7,57 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 3,03 (s, 6H), 2,98 (dd, $J = 5,6, 16,0$ Hz, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,55 (qd, $J = 6,7, 13,3$ Hz, 1H), 2,29 (dt, $J = 2,0, 12,7$ Hz, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0325] Composto 39: Uma solução agitada de ácido pirimidina-4-carboxílico (500 mg, 4,02 mmol) e pentafluorofenol (815 mg, 4,43 mmol) em 1,4-dioxano (20 ml) sob N_2 foi tratada com *N,N'*-díciclo-hexilcarbodi-imida (914 mg, 4,43 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 19 h. A ureia precipitada foi removida por filtração. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 39 (880 mg, 69% de rendimento) como um óleo amarelo que cristalizou em repouso. $m/z = 291$ (M+1).

[0326] Composto 40: A uma suspensão em agitação de composto 3 (200 mg, 0,912 mmol) e eterato de brometo de magnésio (588 mg, 2,28 mmol) em CH_2Cl_2 (12 ml), foi adicionada *N,N*-di-isopropiletilamina (0,45 ml, 2,58 mmol) por gotejamento à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 min, e uma solução de 39 (396 mg, 1,36 mmol) em CH_2Cl_2 (6 ml) foi adicionada por gotejamento. A mistura de reação foi agitada por 20 h à temperatura ambiente. KH_2PO_4 (30 ml) foi adicionado. A mistura foi extraída com EtOAc (100 ml). O extrato orgânico foi lavado com água e salmoura, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 40 (145 mg, 49% de rendimento) como um óleo viscoso amarelo. $m/z = 326$ (M+1).

[0327] Composto 41: Uma mistura de composto 40 (145 mg, 0,445 mmol), cloridrato de bifenil-4-il hidrazina (196 mg, 0,897 mmol) e EtOH (3 ml) foi aquecida em micro-ondas Biotage a 120°C por 2 h e, então, resfriada até a temperatura ambiente. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi absorvido em EtOAc. A mistura foi lavada com KH_2PO_4 aquoso saturado e salmoura. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 41 (142 mg, 67% de rendimento) como um vidro laranja. $m/z = 474$ (M+1).

[0328] Composto 42: Uma solução de 41 (138 mg, 0,291 mmol) em MeOH (10

ml) foi tratada com carbonato de potássio (80 mg, 0,582 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 saturado aquoso. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 42 (113 mg, 82% de rendimento) como um vidro amarelo. $m/z = 474$ (M+1)

[0329] T48: Uma solução de 42 (112 mg, 0,236 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (37 mg, 0,129 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 40 minutos e, então, piridina anidra (0,19 ml, 2,36 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi particionada entre EtOAc e KH_2PO_4 saturado aquoso. A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 3% de MeOH em CHCl_3) para gerar produto parcialmente purificado e foi purificado novamente por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc in CH_2Cl_2) e, então, purificado novamente usando uma terceira cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T48 (74 mg, 66% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 472$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,23 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 1,4, 5,4$ Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 3,42 (dd, $J = 5,3, 18,0$ Hz, 1H), 2,99 (ddd, $J = 6,9, 11,8, 17,3$ Hz, 1H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,27 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,17 (dd, $J = 6,8, 14,0$ Hz, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0330] Composto 43: Uma mistura de 40 (200 mg, 0,614 mmol), cloridrato de (4-bromofenil)hidrazina (274 mg, 1,23 mmol) e EtOH (3 ml) foi aquecida em micro-ondas Biotage a 100°C por 2 h e, então, resfriada até a temperatura ambiente. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi absorvido em EtOAc. A mistura foi lavada com KH_2PO_4 aquoso saturado e salmoura. O extrato orgânico foi seco com

Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 43 (261 mg, 89% de rendimento) como um vidro amarelo. m/z = 476 e 478 (M+1)

[0331] Composto 44: Uma solução de 43 (257 mg, 0,539 mmol) em MeOH (15 ml) foi tratada com carbonato de potássio (149 mg, 1,07 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 23 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ saturado aquoso. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 44 (205 mg, 80% de rendimento) como um vidro branco. m/z = 476 e 478 (M+1)

[0332] Composto 45a (T185): Uma vaso de vidro com paredes espessas foi carregado com 44 (204 mg, 0,428 mmol), fosfato de potássio tribásico (272 mg, 1,28 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paládio (25 mg, 0,021 mmol), ácido 5-fluoropiridina-3-borônico (91 mg, 0,642 mmol), 1,4-dioxano anidro (2 ml) e DMF anidro (1 ml). A mistura foi borbulhada com N₂. O vaso foi vedado. A mistura de reação foi aquecida a 90°C por 21 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc e filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi lavado com KH₂PO₄ aquoso saturado e salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 45a (149 mg, 71% de rendimento). O composto 45a foi contaminado com óxido de trifenilfosfina, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. m/z = 493 (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,22 (m, 1H), 8,75 (br s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,54 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 1,4, 5,4 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 3,54 (dd, J = 5,7, 13,5 Hz, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,93 (ddd, J = 6,7, 12,0, 17,7 Hz, 1H), 2,53 (qd, J = 6,4, 12,8 Hz, 1H), 1,98 (m, 5H), 1,59 (s, 3H), 1,26 (m, 3H).

[0333] T49: Uma solução de 45a (148 mg, 0,300 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (47 mg, 0,165 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 60 minutos e, então, piridina anidra (0,24 ml, 2,97 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada à

temperatura ambiente. A mistura de reação foi particionada entre EtOAc e KH_2PO_4 saturado aquoso. A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar produto parcialmente purificado, foi dissolvido numa quantidade mínima de 1,4-dioxano e mantido a 5°C por 1 h. O sólido precipitado foi coletado por filtração e seco a vácuo para gerar o composto T49 (38 mg, 26% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 491$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,23 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,77 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 1,5, 5,4$ Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,67 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,99 (ddd, $J = 6,9, 11,8, 18,1$ Hz, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,27 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,83 (tdd, $J = 6,2, 12,6, 18,7$ Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0334] Composto 45b: O composto 44 (200 mg, 0,42 mmol) foi absorvido em 1,4-dioxano (2 ml) e DMF (1 ml). K_3PO_4 (270 mg, 1,27 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25 mg, 0,021 mmol) e ácido pirimidin-5-ilborônico (80 mg, 0,65 mmol) foram adicionados. A mistura foi borbulhada com N_2 por 10 min e, então, agitada a 90°C por 4 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 45b (150 mg, 75% de rendimento) como um sólido. $m/z = 476$ (M+1).

[0335] T50: Uma solução de composto 45b (150 mg, 0,32 mmol) em DMF seco (2 ml) foi resfriada até 0°C. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (47 mg, 0,16 mmol) em DMF (1 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada a 0°C por 2 h. Piridina (2 ml, 24,73 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e foi lavado com água e salmoura. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar T50 (90 mg, 60% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 474$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,31 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 9,23 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 9,07 (m, 2H), 8,71 (dd, $J = 0,7, 5,3$ Hz, 1H), 7,93 (td, $J = 1,1, 5,4$ Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,99 (ddd, $J =$

6,9, 11,8, 18,0 Hz, 1H), 2,57 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,27 (dt, $J = 2,1, 12,8$ Hz, 1H), 2,18 (dd, $J = 6,9, 13,9$ Hz, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0336] Composto 45c: O composto 45c (sólido, 110 mg, 55% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 44 (200 mg, 0,42 mmol) e ácido piridin-3-ilborônico (80 mg, 0,65 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 45b. A reação foi aquecida a 90°C por 5 h. O composto 45c foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de EtOAc em hexanos). $m/z = 475$ (M+1).

[0337] T51: Uma solução de composto 45c (110 mg, 0,23 mmol) em DMF seco (2 ml) foi resfriada até 0°C. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (35 mg, 0,12 mmol) em DMF (1 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 2 h. Piridina (2 ml, 24,73 mmol) foi adicionada. A reação foi agitada a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e foi lavado com água e salmoura. O extrato orgânico foi seco com $MgSO_4$, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar T51 (75 mg, 68% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 473$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,94 (dd, $J = 0,8, 2,5$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,69 (m, 1H), 7,98 (ddd, $J = 1,7, 2,4, 7,9$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 1,5, 5,4$ Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (ddd, $J = 0,8, 4,8, 7,9$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 5,9, 17,6$ Hz, 1H), 2,99 (ddd, $J = 6,9, 11,8, 18,0$ Hz, 1H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,27 (dt, $J = 2,1, 12,8$ Hz, 1H), 2,18 (dd, $J = 6,9, 14,0$ Hz, 1H), 1,83 (tt, $J = 6,4, 12,7$ Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0338] Composto 46: O composto 4 (82 mg, 0,62 mmol) e cloridrato de ácido 4-hidrazinailbenzoico (232 mg, 1,23 mmol) em EtOH (4 ml) foi aquecido em micro-ondas Biotage a 120°C por 4 h e, então, resfriado até a temperatura ambiente. A mistura foi concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc (20 ml) e lavado com água (2 $\times$ 15 ml). O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, 0% a 100% de acetona em hexanos) para gerar o composto 46 (82 mg, 30% de rendimento) e o composto 47 (192 mg, 66% de rendimento). Composto 46: sólido amarelo-claro; $m/z = 440$ (M+1); Composto 47: sólido amarelo-claro; $m/z = 468$ (M+1).

[0339] Composto 48: O composto 47 (80 mg, 0,18 mmol) foi dissolvido em MeOH (1,8 ml). Metóxido de sódio (25% em peso em metanol, 104 µl, 0,45 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 55°C por 2 h e resfriada até a temperatura ambiente. 10% de NaH₂PO₄ aquoso (15 ml) foram adicionados. A mistura foi extraída com EtOAc (2 × 20 ml). O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, 0% a 100% de acetona em hexanos) para gerar o composto 48 (49 mg, 61% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 440$ (M+1).

[0340] T52: O composto T52 (sólido marrom, 41 mg, 85% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 48 (48 mg, 0,11 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto T45. O composto T52 foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de acetona em hexanos). $m/z = 438$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 2,99 (dd, $J = 5,6, 16,6$ Hz, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,57 (qd, $J = 6,6, 13,4$ Hz, 1H), 2,27 (dt, $J = 2,0, 12,7$ Hz, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0341] Composto 49: Um vaso de vidro com paredes espessas foi carregado com composto 40 (100 mg, 0,307 mmol), cloridrato de 4-bromo-2-fluorofenil-hidrazina (148 mg, 0,614 mmol) e EtOH (3 ml). O vaso foi vedado, e a mistura de reação foi aquecida a 100°C por 21 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ saturado aquoso. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, 40% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 49 (161 mg, rendimento quantitativo) como um vidro amarelo. $m/z = 494/496$ (M+1).

[0342] Composto 50: Uma mistura de 49 (155 mg, 0,313 mmol) e carbonato de potássio (87 mg, 0,626 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 21 h. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ saturado aquoso. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 50 (103 mg, 66% de rendimento) como um vidro branco. $m/z = 494/496$ (M+1).

[0343] Composto 51: Uma mistura de composto 50 (102 mg, 0,206 mmol), fosfato de potássio tribásico (131 mg, 0,618 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paládio (12 mg, 0,0103 mmol) e ácido piridina-3-borônico (38 mg, 0,309 mmol) em 1,4-dioxano anidro (2 ml) e DMF anidro (1 ml) foi purgada com N₂. O vaso de reação foi vedado, e a mistura foi irradiada num micro-ondas Biotage a 90°C por 4 h e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi lavado com KH₂PO₄ aquoso saturado e salmoura. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, 60% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 51 (69,5 mg, 68% de rendimento) como um vidro branco. *m/z* = 493 (M+1).

[0344] T53: Uma solução de 51 (69 mg, 0,140 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (22 mg, 0,077 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina anidra (0,11 ml, 1,36 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre EtOAc e KH₂PO₄ saturado aquoso. A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T53 (52 mg, 76% de rendimento) como um sólido amarelo. *m/z* = 491 (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,23 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,72 (m, 2H), 7,97 (td, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 1,4, 5,3 Hz, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,47 (dd, *J* = 4,8, 7,9 Hz, 1H), 3,43 (dd, *J* = 5,8, 17,5 Hz, 1H), 2,98 (ddd, *J* = 6,8, 11,8, 18,0 Hz, 1H), 2,57 (qd, *J* = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,32 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,18 (dd, *J* = 6,8, 13,8 Hz, 1H), 1,81 (qd, *J* = 6,0, 12,5 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

[0345] Composto 52: Num frasco vedável, uma mistura de composto 44 (0,51 g, 1,07 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,41 g, 1,61 mmol) e acetato de potássio (0,32 g, 3,26 mmol) em 1,4-dioxano (11 ml) foi desgaseificada e tratada com [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio(II) (78 mg, 0,11 mmol). A mistura foi desgaseificada, vedada e aquecida a 100 °C por 16 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc (50 ml) e lavada com KH₂PO₄ saturado

aquoso. O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco em MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 52 (0,41 g, 73% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 524$ (M+1).

[0346] Composto 53a: Num frasco vedável, uma mistura de composto 52 (0,30 g, 0,57 mmol), 4-bromo-2-(fluorometil)piridina (0,11 g, 0,58 mmol) e K_3PO_4 (0,36 g, 1,70 mmol) em 1,4-dioxano (4,8 ml) e DMF (1,2 ml) foi desgaseificada. Tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) (66 mg, 0,057 mmol) foi adicionado. A mistura foi desgaseificada novamente. O frasco foi vedado. A mistura foi aquecida a 100°C por 16 h, resfriada até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc (50 ml) e lavada com KH_2PO_4 saturado aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml); seco em MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% MeOH em CHCl_3) para gerar o composto 53a (0,17 g, 59% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 507$ (M+1).

[0347] T54: A uma solução de agitação do composto 53a (0,17 g, 0,34 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) a 0°C sob N_2 , foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (47 mg, 0,16 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,27 ml, 3,34 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% MeOH em CHCl_3) para gerar o composto T54 (90 mg, 53% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 505$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,23 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,71 (m, 2H), 7,93 (m, 3H), 7,77 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (dd, $J = 1,8, 5,1$ Hz, 1H), 5,60 (d, $J = 46,8$ Hz, 2H), 3,42 (dd, $J = 5,9, 17,6$ Hz, 1H), 3,00 (ddd, $J = 6,9, 11,8, 18,1$ Hz, 1H), 2,57 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,27 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,18 (dd, $J = 7,2, 14,2$ Hz, 1H), 1,83 (tdd, $J = 6,4, 13,2, 19,3$ Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0348] Composto 53b: Num frasco vedável, uma mistura de composto 52 (0,22 g, 0,42 mmol), (4-bromopiridin-2-il)metanol (59 mg, 0,31 mmol) e K_3PO_4 (0,20 g, 0,94 mmol) em 1,4-dioxano (4 ml) e DMF (1 ml) foi desgaseificada.

Tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) (36 mg, 0,031 mmol) foi adicionado. A mistura foi desgaseificada novamente. O frasco foi vedado. A mistura foi aquecida a 100°C por 16 h e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com 10% de MeOH em CHCl₃ (25 ml) e lavada com KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% MeOH em CHCl₃) para gerar o composto 53b (0,10 g, 63% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 505$ (M+1).

[0349] T55: A uma solução de agitação do composto 53b (0,10 g, 0,20 mmol) em DMF desgaseificado (3 ml) a 0°C sob N₂, foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (31 mg, 0,11 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,16 ml, 1,98 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ saturado aquoso (25 ml) e 10% de MeOH em CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de MeOH em CHCl₃) para gerar o composto T55 (26 mg, 26% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 503$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,23 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,71 (m, 2H), 7,93 (dd, $J = 1,5, 5,3$ Hz, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,51 (dd, $J = 1,7, 5,2$ Hz, 1H), 4,89 (br s, 2H), 3,64 (br s, 1H), 3,42 (dd, $J = 5,7, 17,7$ Hz, 1H), 2,99 (ddd, $J = 6,9, 11,8, 18,1$ Hz, 1H), 2,57 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,27 (dt, $J = 2,0, 12,7$ Hz, 1H), 2,18 (dd, $J = 6,9, 13,8$ Hz, 1H), 1,84 (ddd, $J = 6,4, 12,6, 19,8$ Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0350] Composto 54: Composto 40 (1,31 g, 4,05 mmol) e cloridrato de 5-bromo-2-hidrazinilpiridina (1,52 g, 6,77 mmol) em EtOH (10 ml) foram aquecidos a 100°C num sintetizador de micro-ondas Biotage por 2 h. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi diluído com NaHCO₃ aquoso saturado e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 54 (1,4 g, 73% de rendimento) como um sólido. $m/z = 477/479$ (M+1).

[0351] Composto 55: O composto 54 (1,4 g, 2,93 mmol) foi absorvido em MeOH (30 ml), e K₂CO₃ (2,05 g, 14,8 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi neutralizado por adição de KH₂PO₄ aquoso saturado e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 55 (1,29 g, 92% de rendimento) como um sólido. $m/z = 477/479$ (M+1).

[0352] Composto 56a: O composto 55 (260 mg, 0,55 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (2 ml) e DMF (1 ml). K₃PO₄ (350 mg, 1,65 mmol), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (50 mg, 0,043 mmol) e ácido 4-fluorofenilborônico (115 mg, 0,82 mmol) foram adicionados. A mistura foi borbulhada com N₂ por 10 min e, então, agitada a 90°C por 16 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 56a (265 mg, 98% de rendimento) como um sólido. $m/z = 493$ (M+1).

[0353] T56: O composto 56a (265 mg, 0,54 mmol) foi dissolvido em DMF seco (3 ml) e resfriado até 0°C. Bromo (95 mg, 0,59 mmol) em CH₂Cl₂ (1 ml) foi adicionado. A reação foi agitada a 0°C por 2 h. Piridina (2 ml, 24,73 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T56 (30 mg, 11% de rendimento) como um sólido laranja-claro. $m/z = 491$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,25 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,77 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,67 (dd, $J = 0,8, 2,4$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,15 (dd, $J = 0,8, 8,6$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 2,4, 8,6$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 1,4, 5,3$ Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 3,41 (dd, $J = 5,6, 17,6$ Hz, 1H), 2,96 (ddd, $J = 6,6, 11,9, 17,9$ Hz, 1H), 2,68 (td, $J = 6,7, 13,5$ Hz, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0354] Composto 56b: O composto 55 (250 mg, 0,52 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (2 ml) e DMF (1 ml). K₃PO₄ (350 mg, 1,65 mmol),

tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) (50 mg, 0,043 mmol) e ácido piridin-3-ilborônico (115 mg, 0,94 mmol) foram adicionados. A mistura foi borbulhada com N₂ por 10 min e agitada a 90°C por 16 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 56b (170 mg, 68% de rendimento) como um sólido. $m/z = 476$ (M+1).

[0355] T57: O composto 56b (170 mg, 0,36 mmol) foi dissolvido em DMF seco (3 ml) e resfriado até 0°C. Bromo (60 mg, 0,38 mmol) em CH₂Cl₂ (1 ml) foi adicionado. A reação foi agitada a 0°C por 2 h. Piridina (2 ml, 24,73 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T57 (60 mg, 35% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 474$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,25 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,94 (dd, $J = 0,8, 2,5$ Hz, 1H), 8,78 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,72 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,23 (dd, $J = 0,8, 8,5$ Hz, 1H), 8,16 (dd, $J = 2,4, 8,6$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 1,4, 5,3$ Hz, 1H), 7,99 (ddd, $J = 1,6, 2,4, 7,9$ Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J = 0,9, 4,8, 7,8$ Hz, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,97 (ddd, $J = 6,6, 11,9, 17,3$ Hz, 1H), 2,70 (qd, $J = 6,8, 13,6$ Hz, 1H), 2,22 (dt, $J = 2,1, 12,6$ Hz, 1H), 2,15 (dd, $J = 6,6, 13,7$ Hz, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,85 (qt, $J = 5,8, 12,7$ Hz, 1H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0356] Composto 56c: O composto 55 (250 mg, 0,52 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (2 ml) e DMF (1 ml). K₃PO₄ (350 mg, 1,65 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (50 mg, 0,043 mmol) e ácido 3-fluorofenilborônico (115 mg, 0,82 mmol) foram adicionados. A mistura foi borbulhada com N₂ por 10 min e, então, agitada a 90°C por 16 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 56c (126 mg, 49% de rendimento) como um sólido. $m/z = 493$ (M+1).

[0357] T58: O composto 56c (125 mg, 0,25 mmol) foi dissolvido em DMF seco (3 ml) e resfriado até 0°C. Bromo (41 mg, 0,26 mmol) em CH₂Cl₂ (1 ml) foi adicionado. A reação foi agitada a 0°C por 2 h. Piridina (2 ml, 24,73 mmol) foi adicionada. A mistura

de reação foi agitada a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T58 (80 mg, 64% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 491$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,25 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,78 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,71 (dd, $J = 0,8, 2,4$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,18 (dd, $J = 0,8, 8,6$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 2,4, 8,6$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 1,5, 5,3$ Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,37 (td, $J = 2,1, 9,6$ Hz, 1H), 7,16 (ddt, $J = 1,1, 2,6, 8,2$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 5,5, 17,6$ Hz, 1H), 2,96 (ddd, $J = 6,6, 11,9, 17,9$ Hz, 1H), 2,68 (td, $J = 6,7, 13,5$ Hz, 1H), 2,22 (td, $J = 2,0, 12,6$ Hz, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,84 (qd, $J = 5,9, 13,0$ Hz, 1H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0358] Composto 56d: O composto 55 (260 mg, 0,55 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (2 ml) e DMF (1 ml). K₃PO₄ (350 mg, 1,65 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (50 mg, 0,043 mmol) e ácido fenilborônico (100 mg, 0,82 mmol) foram adicionados. A mistura foi borbulhada com N₂ por 10 min e, então, agitada a 90°C por 16 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 56d (250 mg, 97% de rendimento) como um sólido. $m/z = 475$ (M+1).

[0359] T59: O composto 56d (250 mg, 0,53 mmol) foi dissolvido em DMF seco (3 ml) e resfriado até 0°C. Bromo (90 mg, 0,56 mmol) em CH₂Cl₂ (1 ml) foi adicionado. A reação foi agitada a 0°C por 2 h. Piridina (2 ml, 24,73 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T59 (27 mg, 11% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 473$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,25 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,77 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,72 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 8,07 (dd, $J = 1,5, 5,3$ Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 3,42 (dd, $J = 5,5, 17,5$ Hz, 1H), 2,96 (ddd, $J = 6,6, 12,0, 18,0$ Hz, 1H), 2,69 (qd, $J = 6,8, 13,5$ Hz, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0360] Composto 56e: Num frasco vedável, uma mistura de composto 55 (0,20 g, 0,42 mmol), ácido 3-(hidroximetil)fenilborônico (0,13 g, 0,86 mmol) e K_3PO_4 (0,27 g, 1,27 mmol) em 1,4-dioxano (4 ml) e DMF (1 ml) foi desgaseificada. Tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) (48 mg, 0,042 mmol) foi adicionado. A mistura foi desgaseificada novamente. O frasco foi vedado. A mistura foi aquecida a 90°C por 6 h e, então, à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi diluída com EtOAc (50 ml) e lavada com KH_2PO_4 aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco em $MgSO_4$, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de MeOH em $CHCl_3$) para gerar o composto 56e (0,14 g, 66%) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 505$ ($M+1$).

[0361] T60: A uma solução de agitação do composto 56e (0,14 g, 0,28 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) a 0°C sob N_2 , foi adicionada uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (44 mg, 0,15 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml) por gotejamento. A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,23 ml, 2,84 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 saturado aquoso (25 ml) e 5% de MeOH em $CHCl_3$ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com $MgSO_4$, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de MeOH em $CHCl_3$). O produto obtido foi triturado com Et_2O . O sólido foi coletado por filtração e seco a vácuo para gerar o composto T60 (34 mg, 24% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 503$ ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,26 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,87 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,45 (dd, $J = 2,5, 8,6$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (td, $J = 1,5, 7,9$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,31 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,62 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,04 (dd, $J = 6,5, 13,3$ Hz, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,80 (dq, $J = 5,7, 12,7$ Hz, 1H), 1,23 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0362] T61: A uma solução em agitação de composto T60 (30 mg, 0,059 mmol) em CH_2Cl_2 (2 ml) a -78°C sob N_2 , foi adicionada por gotejamento uma solução de trifluoreto dietilaminoenxofre (14 mg, 0,087 mmol) em CH_2Cl_2 (1 ml). Após agitação por 2 h, a solução fria foi vertida em $NaHCO_3$ aquoso saturado frio (25 ml). A mistura foi deixada amornar até a temperatura ambiente e extraída com CH_2Cl_2 (25 ml). O

extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T61 (12 mg, 40% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 505$ ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,25 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,78 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,73 (dd, $J = 1,3, 2,0$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,07 (dd, $J = 1,4, 5,3$ Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,57 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,6, 7,7$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 47,6$ Hz, 2H), 3,42 (dd, $J = 5,5, 17,5$ Hz, 1H), 2,96 (ddd, $J = 6,6, 11,9, 18,0$ Hz, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,22 (dt, $J = 2,1, 12,6$ Hz, 1H), 2,14 (dd, $J = 6,5, 13,6$ Hz, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0363] Composto 57: Num frasco vedável, uma mistura de composto 55 (0,25 g, 0,52 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potássio (0,23 g, 1,55 mmol), K_3PO_4 (0,33 g, 1,55 mmol) e RuPhos (24 mg, 0,051 mmol) em tolueno (3,2 ml) e água (0,8 ml) foi desgaseificada. Acetato de paládio(II) (6 mg, 0,027 mmol) foi adicionado. A mistura foi desgaseificada novamente. O frasco foi vedado. A mistura foi aquecida a 95°C por 16 h e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre 5% de MeOH em CHCl_3 (25 ml) e KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 70% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 57 (82 mg, 36% de rendimento) como um sólido azul-claro. $m/z = 439$ ($M+1$).

[0364] T62: A uma solução de agitação do composto 57 (82 mg, 0,19 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) a 0°C sob N_2 , foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (30 mg, 0,10 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,15 ml, 1,85 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 70% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T62 (52 mg, 63% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 437$ ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,22 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H),

8,30 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 1,4, 5,3$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 2,5, 8,5$ Hz, 1H), 3,39 (dd, $J = 5,8, 17,6$ Hz, 1H), 2,94 (ddd, $J = 6,6, 12,0, 18,0$ Hz, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,14 (m, 2H), 0,83 (m, 2H).

[0365] Composto 58: Composto 40 (0,25 g, 0,77 mmol) e 2-hidrazinil-5-(trifluorometil)piridina (275 mg, 1,55 mmol) e HCl 4 N em 1,4-dioxano (0,4 ml) em EtOH (2 ml) foram aquecidos a 100°C num sintetizador de micro-ondas Biotage por 2 h. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi tratado com NaHCO₃ aquoso e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 58 (350 mg, 97% de rendimento) como um sólido. $m/z = 467$ (M+1).

[0366] Composto 59: O composto 58 (0,34 g, 0,73 mmol) em MeOH (10 ml) foi tratado com K₂CO₃ (0,5 g, 3,62 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi neutralizado por adição de KH₂PO₄ aquoso saturado e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 59 (175 mg, 51% de rendimento) como um sólido. $m/z = 467$ (M+1).

[0367] T63: O composto 59 (175 mg, 0,37 mmol) foi dissolvido em DMF seco (2 ml) e resfriado até 0°C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (58 mg, 0,20 mmol) em DMF (1 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 2 h e, então, piridina (2 ml, 24,73 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar composto T63 (150 mg, 86% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 465$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,26 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,80 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,16 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 1,5, 5,3$ Hz, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,95 (ddd, $J = 6,6, 12,0, 18,1$ Hz, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,21 (dt, $J = 2,1, 12,5$ Hz, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,82 (m, 1H),

1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0368] Composto 61: Uma mistura de composto 40 (55 mg, 0,169 mmol) e cloridrato de 5-hidrazino-2-fenilpiridina (75 mg, 0,338 mmol) em EtOH (3 ml) foi aquecida em sintetizador de micro-ondas Biotage a 100°C por 5 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 saturado aquoso. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 61 (64 mg, 80% de rendimento) como um vidro amarelo. $m/z = 475$ ($M + 1$)

[0369] Composto 62: Uma mistura de 61 (63 mg, 0,132 mmol) e carbonato de potássio (36 mg, 0,265 mmol) em MeOH (7 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 20 h. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 saturado aquoso. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi triturado com MeOH para gerar o composto 62 (35 mg, 56% de rendimento) como um sólido laranja. $m/z = 475$ ($M + 1$).

[0370] T64: Uma solução de 62 (35 mg, 0,074 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (11,5 mg, 0,040 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h. Piridina anidra (0,06 ml, 0,742 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre EtOAc e KH_2PO_4 saturado aquoso. A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi triturado com MeOH para gerar o composto T64 (21 mg, 60% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 473$ ($M + 1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,24 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,54 (m, 4H), 3,42 (dd, $J = 5,9, 17,6$ Hz, 1H), 2,99 (ddd, $J = 6,8, 11,6, 17,9$ Hz, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,27 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,18 (dd, $J = 6,8, 14,1$ Hz, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0371] Composto 64: Uma solução de composto 63 (4,31 g, 18,08 mmol) em formato de etila (50 ml, 0,61 mol) e benzeno (50 ml) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso MeOH, 17 ml, 91 mmol) por gotejamento à temperatura ambiente sob

N₂. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (100 ml) e Et₂O (100 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (100 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 64 (4,69 g, 97% de rendimento) como um sólido rosa. $m/z = 267$ (M+1, 100%).

[0372] Compostos 65 e 66: Uma solução de composto 64 (0,66 g, 2,48 mmol) e ácido acético (1,4 ml, 24,4 mmol) em EtOH (25 ml) foi desgaseificada e resfriada até 0°C. Bifenil-4-il-hidrazina (0,55 g, 2,99 mmol) foi adicionada. A mistura foi deixada amornar até a temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO₃ aquoso saturado (50 ml) e EtOAc (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco em MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 65 (0,49 g, 47% de rendimento) e composto 66 (0,46 g, 45% de rendimento). Composto 65: sólido amarelo alaranjado; $m/z = 415$ (M+1). Composto 66: sólido amarelo; $m/z = 415$ (M+1).

[0373] Composto 67: A uma suspensão em agitação de composto 66 (1,31 g, 3,16 mmol) e carbonato de sódio (1,67 g, 15,76 mmol) em CH₂Cl₂ (30 ml), foi adicionado por gotejamento uma solução de bromo (1,5 g, 9,4 mmol) em CH₂Cl₂ (10 ml) a -10°C sob N₂. Após agitação por 4 h, a mistura de reação fria foi bruscamente arrefecida com adição por gotejamento de tiosulfato de sódio aquoso saturado (50 ml). O banho de gelo foi removido. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h e, então, concentrada. O resíduo foi extraído com EtOAc (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco em MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 67 (1,32 g, 85% de rendimento) como um sólido laranja-claro. $m/z = 493$ e 495 (M+1).

[0374] Composto 68a: Num frasco vedável, uma mistura de composto 67 (0,25 g, 0,51 mmol), ácido 4-fluorofenilborônico (0,14 g, 1,00 mmol) e fosfato de potássio (0,32 g, 1,51 mmol) em 1,4-dioxano (4 ml) e DMF (1 ml) foi desgaseificada e tratada com tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (58 mg, 0,050 mmol). A mistura foi desgaseificada novamente. O frasco foi vedado, e a mistura foi aquecida a 100°C por 16 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc (50

ml) e lavada com NaOH 1 N aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco em MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexanos}$ a 1/5/5) para gerar o composto 68a (0,22 g, 85% de rendimento) como um óleo amarelo. $m/z = 509$ (M+1).

[0375] Composto 69a: Uma solução de composto 68a (0,22 g, 0,43 mmol) e HCl 3 N aquoso (1,4 ml, 4,2 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi resfriado e basificado com 10% de NH_4OH aquoso até pH 9 a 10. A mistura foi extraída com CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 69a (0,22 g, rendimento quantitativo) como um óleo amarelo. $m/z = 465$ (M+1).

[0376] Composto 70a: Uma solução de composto 69a (0,22 g, $\leq 0,43$ mmol) em formato de etila (10 ml, 0,12 mol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,40 ml, 2,13 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc (50 ml) e KH_2PO_4 saturado aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 70a (0,17 g, 80% de rendimento) como um sólido laranja. $m/z = 493$ (M+1).

[0377] Composto 71a: Uma solução do composto 70a (0,17 g, 0,34 mmol), ácido acético (0,20 ml, 3,50 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (35 mg, 0,50 mmol) em EtOH (10 ml) foi agitada a 60°C por 2 h e então à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO_3 saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 71a (0,17 g, rendimento quantitativo) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 490$ (M+1).

[0378] Composto 72a: Uma mistura de composto 71a (0,17 g, $\leq 0,34$ mmol) e carbonato de potássio (0,24 g, 1,74 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de

EtOAc em hexanos) para gerar o composto 72a (0,10 g, 60% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 490$ (M+1).

[0379] T65: A uma solução de agitação do composto 72a (93 mg, 0,19 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) a 0°C sob N₂, foi adicionada uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (30 mg, 0,10 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml) por gotejamento. A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,15 ml, 1,86 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T65 (48 mg, 52% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 488$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,66 (m, 3H), 7,57 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,28 (dt, $J = 2,0, 12,7$ Hz, 1H), 2,16 (dd, $J = 6,3, 13,9$ Hz, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0380] Composto 68b: O composto 68b (sólido gomoso amarelo, 0,20 g, 78% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 67 (0,25 g, 0,51 mmol) e ácido 2-fluorofenilborônico (0,14 g, 1,00 mmol) usando o mesmo procedimento que o composto 68a. O composto 68b foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc em hexanos). $m/z = 509$ (M+1).

[0381] Composto 69b: Uma solução de composto 69b (0,20 g, 0,39 mmol) e HCl 3 N aquoso (1,4 ml, 4,2 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi resfriado e basificado com 10% de NH₄OH aquoso até pH 9 a 10. A mistura foi extraída com CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 69b (0,17 g, 94% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 465$ (M+1).

[0382] Composto 70b: Uma solução de composto 69b (0,17 g, 0,37 mmol) em formato de etila (10 ml, 0,12 mol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,34 ml, 1,81 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc (50

ml) e KH_2PO_4 saturado aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 70b (0,17 g, 94% de rendimento) como um sólido amarelo-escuro. $m/z = 493$ (M+1).

[0383] Composto 71b: Uma solução do composto 70b (0,17 g, 0,34 mmol), ácido acético (0,20 ml, 3,50 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (35 mg, 0,50 mmol) em EtOH (10 ml) foi agitada a 60°C por 2 h e então à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO_3 saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 71b (0,16 g, 94% de rendimento) como um sólido amarelo-escuro. $m/z = 490$ (M+1).

[0384] Composto 72b: Uma mistura de composto 71b (0,16 g, 0,33 mmol) e carbonato de potássio (0,23 g, 1,66 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 72b (0,15 g, 94% de rendimento) como um sólido espumoso castanho-amarelado. $m/z = 490$ (M+1).

[0385] T66: A uma solução de agitação do composto 72b (0,15 g, 0,31 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) a 0°C sob N_2 , foi adicionada uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (44 mg, 0,15 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml) por gotejamento. A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,25 ml, 3,10 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T66 (87 mg, 58% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 488$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,31 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0386] Composto 68c: O composto 68c (sólido amarelo, 0,18 g, 72% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 67 (0,25 g, 0,51 mmol) e ácido

piridina-4-borônico (0,12 g, 0,98 mmol) usando o mesmo procedimento que o composto 68a. A reação foi aquecida a 110°C por 16 horas. O composto 68c foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 100% de EtOAc). $m/z = 492$ (M+1).

[0387] Composto 69c: Uma solução de composto 68c (0,18 g, 0,37 mmol) e HCl 3 N aquoso (1,3 ml, 3,9 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi resfriado e basificado com 10% de NH₄OH aquoso até pH 9 a 10. A mistura foi extraída com CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 69c (0,19 g, rendimento quantitativo) como um óleo amarelo. $m/z = 448$ (M+1).

[0388] Composto 70c: Uma solução de composto 69c (0,19 g, $\leq 0,37$ mmol) em formato de etila (10 ml, 0,12 mol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso de MeOH, 0,35 ml, 1,86 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc (50 ml) e KH₂PO₄ saturado aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 70c (0,16 g, 91% de rendimento) como um sólido amarelo-escuro. $m/z = 476$ (M+1).

[0389] Composto 71c: Uma solução do composto 70c (0,16 g, 0,34 mmol), ácido acético (0,20 ml, 3,50 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (35 mg, 0,50 mmol) em EtOH (10 ml) foi agitada a 60°C por 2 h e então à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO₃ saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 75% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 71c (90 mg, 56% de rendimento) como um sólido espumoso amarelo claro. $m/z = 473$ (M+1).

[0390] Composto 72c: Uma mistura de composto 71c (90 mg, 0,19 mmol) e carbonato de potássio (0,13 g, 0,94 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado

para gerar o composto 72c (70 mg, 78% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 473$ (M+1).

[0391] T67: A uma solução de agitação do composto 72c (70 mg, 0,15 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) a 0°C sob N₂, foi adicionada uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (23 mg, 0,080 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml) por gotejamento. A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,12 ml, 1,48 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 100% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T67 (40 mg, 57% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 471$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (br s, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,67 (m, 5H), 7,57 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,57 (qd, $J = 6,7, 13,3$ Hz, 1H), 2,29 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,20 (dd, $J = 6,5, 13,7$ Hz, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0392] Composto 68d: O composto 68d (sólido amarelo-claro, 0,19 g, 76% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 67 (0,25 g, 0,51 mmol) e ácido piridina-3-borônico (0,13 g, 1,06 mmol) usando o mesmo procedimento que o composto 68a. A reação foi aquecida a 110°C por 16 horas. O composto 68d foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 75% de EtOAc em hexanos). $m/z = 492$ (M+1).

[0393] Composto 69d: Uma solução de composto 68d (0,19 g, 0,39 mmol) e HCl 3 N aquoso (1,3 ml, 3,9 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi resfriado e basificado com 10% de NH₄OH aquoso até pH 9 a 10. A mistura foi extraída com CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 69d (0,23 g, rendimento quantitativo) como um óleo amarelo. $m/z = 448$ (M+1).

[0394] Composto 70d: Uma solução de composto 69d (0,23 g, ≤ 0,39 mmol) em formato de etila (10 ml, 0,12 mol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,37 ml, 1,97 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc

(50 ml) e KH_2PO_4 saturado aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 70d (0,17 g, 92% de rendimento) como um sólido espumoso castanho-amarelado. $m/z = 476$ (M+1).

[0395] Composto 71d: Uma solução do composto 70d (0,17 g, 0,36 mmol), ácido acético (0,21 ml, 3,67 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (38 mg, 0,55 mmol) em EtOH (10 ml) foi agitada a 60°C por 2 h e então à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO_3 saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 71d (0,15 g, 88% de rendimento) como um sólido espumoso castanho-amarelado. $m/z = 473$ (M+1).

[0396] Composto 72d: Uma mistura de composto 71d (0,15 g, 0,32 mmol) e carbonato de potássio (0,22 g, 1,59 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 75% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 72d (99 mg, 66% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 473$ (M+1).

[0397] T68: A uma solução de agitação do composto 72d (99 mg, 0,21 mmol) em DMF degaseificado (4 ml) a 0°C sob N_2 , foi adicionada uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (33 mg, 0,12 mmol) em DMF degaseificado (1 ml) por gotejamento. A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,17 ml, 2,11 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml) e CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de MeOH em CHCl_3) para gerar composto T68 (57 mg, 58% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 471$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,98 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,08 (td, $J = 1,9, 8,0$ Hz, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,67 (m, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (dd, $J = 4,5, 7,8$ Hz, 1H), 2,99

(m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,57 (qd, $J = 6,7, 13,3$ Hz, 1H), 2,30 (dt, $J = 2,0, 12,7$ Hz, 1H), 2,19 (dd, $J = 6,4, 13,8$ Hz, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0398] Composto 68e: Num frasco vedável, uma mistura de composto 67 (0,21 g, 0,42 mmol), ácido 4-metilfenilborônico (0,11 g, 0,81 mmol) e fosfato de potássio (0,27 g, 1,27 mmol) em 1,4-dioxano (2,6 ml) e DMF (1,3 ml) foi desgaseificada e tratada com tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (59 mg, 0,051 mmol). A mistura foi desgaseificada novamente. O frasco foi vedado, e a mistura foi aquecida a 100°C por 48 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc (50 ml) e lavada com NaOH 1 N aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco em MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc/ CH_2Cl_2 /hexanos a 1/10/10) para gerar o composto 68e (0,13 g, 61% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 505$ (M+1).

[0399] Composto 69e: Uma solução de composto 68e (0,13 g, 0,26 mmol) e HCl 3 N aquoso (1,0 ml, 3,0 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi resfriado e basificado com 10% de NH_4OH aquoso até pH 9 a 10. A mistura foi extraída com CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 69e (0,11 g, 93%) como um sólido branco-sujo. $m/z = 461$ (M+1).

[0400] Composto 70e: Uma solução de composto 69e (0,11 g, 0,24 mmol) em formato de etila (10 ml, 0,12 mol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,22 ml, 1,17 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc (50 ml) e KH_2PO_4 saturado aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 70e (0,15 g, rendimento quantitativo) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 489$ (M+1).

[0401] Composto 71e: Uma solução do composto 70e (0,15 g, $\leq 0,24$ mmol), ácido acético (0,14 ml, 2,44 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (25 mg, 0,36 mmol) em EtOH (10 ml) foi agitada a 60°C por 2 h e então à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO_3 saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura

(25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 71e (0,12 g, rendimento quantitativo) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 486$ (M+1).

[0402] Composto 72e: Uma mistura de composto 71e (0,12 g, $\leq 0,24$ mmol) e carbonato de potássio (0,17 g, 1,23 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 72e (0,11 g, 94% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 486$ (M+1).

[0403] T69: A uma solução de agitação do composto 72e (0,11 g, 0,23 mmol) em DMF degaseificado (4 ml) a 0°C sob N_2 , foi adicionada uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (32 mg, 0,11 mmol) em DMF degaseificado (1 ml) por gotejamento. A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,19 ml, 2,35 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T69 (40 mg, 37% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 484$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (m, 4H), 7,58 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (dt, $J = 2,0, 12,7$ Hz, 1H), 2,15 (dd, $J = 6,4, 13,8$ Hz, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0404] Composto 68f: Num frasco vedável, uma mistura de composto 67 (0,30 g, 0,61 mmol), ácido pirimidina-5-borônico (0,15 g, 1,21 mmol) e fosfato de potássio (0,39 g, 1,84 mmol) em 1,4-dioxano (4 ml) e DMF (2 ml) foi degaseificada e tratada com tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (70 mg, 0,060 mmol). A mistura foi degaseificada novamente. O frasco foi vedado, e a mistura foi aquecida a 100°C por 48 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc (50 ml) e lavada com NaOH 1 N aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco em MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para

gerar o composto 68f (0,11 g, 37% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 493$ (M+1).

[0405] Composto 69f: Uma solução de composto 68f (0,11 g, 0,22 mmol) e HCl 3 N aquoso (0,75 ml, 2,25 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi resfriado e basificado com 10% de NH₄OH aquoso até pH 9 a 10. A mistura foi extraída com CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 69f (94 mg, 94% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 449$ (M+1).

[0406] Composto 70f: Uma solução de composto 69f (94 mg, 0,21 mmol) em formato de etila (10 ml, 0,12 mol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,20 ml, 1,07 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc (50 ml) e KH₂PO₄ saturado aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 70f (96 mg, 96% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 477$ (M+1).

[0407] Composto 71f: Uma solução do composto 70f (96 mg, 0,20 mmol), ácido acético (0,15 ml, 2,62 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (21 mg, 0,30 mmol) em EtOH (10 ml) foi agitada a 60°C por 2 h e então à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO₃ saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 71f (86 mg, 90% de rendimento) como um sólido amarelo-escuro. $m/z = 474$ (M+1).

[0408] Composto 72f: Uma mistura de composto 71f (86 mg, 0,18 mmol) e carbonato de potássio (0,13 g, 0,94 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 72f (77 mg, 90% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 474$ (M+1).

[0409] T70: A uma solução de agitação do composto 72f (77 mg, 0,16 mmol) em DMF degaseificado (4 ml) a 0°C sob N₂, foi adicionada uma solução de 1,3-

dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (23 mg, 0,080 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml) por gotejamento. A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,13 ml, 1,61 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml) e CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de MeOH em CHCl_3) para gerar produto parcialmente purificado e foi purificado novamente por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 75% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T70 (35 mg, 46% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 472$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (s, 1H), 9,12 (s, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,57 (qd, $J = 6,7, 13,3$ Hz, 1H), 2,29 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,21 (dd, $J = 6,3, 14,0$ Hz, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0410] Composto 68g: Num frasco vedável, uma mistura de composto 67 (0,25 g, 0,51 mmol), ácido 3-isopropilfenilborônico (0,17 g, 1,04 mmol) e fosfato de potássio (0,32 g, 1,51 mmol) em 1,4-dioxano (4 ml) e DMF (2 ml) foi desgaseificada e tratada com tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (59 mg, 0,051 mmol). A mistura foi desgaseificada novamente. O frasco foi vedado, e a mistura foi aquecida a 100°C por 48 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc (50 ml) e lavada com NaOH 1 N aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco em MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc/ CH_2Cl_2 /hexanos a 1/20/20) para gerar o composto 68g (0,10 g, 37% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 533$ (M+1).

[0411] Composto 69g: Uma solução de composto 68g (0,10 g, 0,19 mmol) e HCl 3 N aquoso (0,60 ml, 1,80 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 por 48 h. A mistura foi concentrada. O resíduo foi resfriado e basificado com 10% de NH_4OH aquoso até pH 9 a 10. A mistura foi extraída com CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 69g (90 mg, 98% de produtividade) como um sólido branco-sujo. $m/z = 489$ (M+1).

[0412] Composto 70g: Uma solução de composto 69g (90 mg, 0,18 mmol) em formato de etila (10 ml, 0,12 mol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso de MeOH, 0,17 ml, 0,91 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc (50 ml) e KH₂PO₄ saturado aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 70g (90 mg, 95% de rendimento) como um sólido espumoso castanho-amarelado. $m/z = 517$ (M+1).

[0413] Composto 71g: Uma solução do composto 70g (90 mg, 0,17 mmol), ácido acético (0,10 ml, 1,75 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (18 mg, 0,26 mmol) em EtOH (10 ml) foi agitada a 60°C por 2 h e então à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO₃ saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 71g (89 mg, rendimento quantitativo) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 514$ (M+1).

[0414] Composto 72g: Uma mistura de composto 71g (89 mg, 0,17 mmol) e carbonato de potássio (0,12 g, 0,87 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 72g (91 mg, rendimento quantitativo) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 514$ (M+1).

[0415] T71 A uma solução de agitação do composto 72g (91 mg, $\leq 0,17$ mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) a 0°C sob N₂, foi adicionada uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (24 mg, 0,084 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml) por gotejamento. A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,14 ml, 1,73 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T71 (54 mg, 62% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 512$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (m,

2H), 7,67 (m, 3H), 7,60 (m, 3H), 7,51 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,35 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 2,95 (m, 3H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,29 (dt, $J = 2,0, 12,7$ Hz, 1H), 2,16 (dd, $J = 6,2, 13,8$ Hz, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,28 (d, $J = 6,9$ Hz 6H).

[0416] Composto 68h: O composto 68h (sólido amarelo-claro, 0,15 g, 67% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 67 (0,22 g, 0,44 mmol), ácido 2-metilfenilborônico (0,12 g, 0,88 mmol) usando o mesmo procedimento que o composto 68g. O composto 68h foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc/CH₂Cl₂/hexanos a 1/20/20). $m/z = 505$ (M+1).

[0417] Composto 69h: Uma solução de composto 68h (0,15 g, 0,30 mmol) e HCl 3 N aquoso (1,0 ml, 3,0 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi resfriado e basificado com 10% de NH₄OH aquoso até pH 9 a 10. A mistura foi extraída com CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 69h (0,15 g, rendimento quantitativo) como um óleo amarelo-escuro. $m/z = 461$ (M+1).

[0418] Composto 70h: Uma solução de composto 69h (0,15 g, $\leq 0,30$ mmol) em formato de etila (10 ml, 0,12 mol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,28 ml, 1,49 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro e então concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc (50 ml) e KH₂PO₄ saturado aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 70h (0,15 g, rendimento quantitativo) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 489$ (M+1).

[0419] Composto 71h: Uma solução do composto 70h (0,15 g, $\leq 0,30$ mmol), ácido acético (0,17 ml, 2,97 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (31 mg, 0,45 mmol) em EtOH (10 ml) foi agitada a 60°C por 2 h e então à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO₃ saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 71h (0,15 g, rendimento quantitativo) como um sólido espumoso amarelo-claro. $m/a = 486$ (M+1).

[0420] Composto 72h: Uma mistura de composto 11h (0,15 g, $\leq 0,30$ mmol) e carbonato de potássio (0,21 g, 1,52 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura

ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 72h (0,14 g, 96% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 486$ (M+1).

[0421] T72: A uma solução de agitação do composto 72h (0,14 g, 0,29 mmol) em DMF degaseificado (4 ml) a 0°C sob N₂, foi adicionada uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (43 mg, 0,15 mmol) em DMF degaseificado (1 ml) por gotejamento. A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,25 ml, 3,09 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T72 (91 mg, 65% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 484$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 2,59 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0422] Composto 68i: O composto 68i (sólido amarelo-claro, 0,28 g, 78% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 67 (0,34 g, 0,69 mmol), ácido 4-(hidroximetil)fenilborônico (0,21 g, 1,38 mmol) usando o mesmo procedimento que o composto 68g. O composto 68i foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos). $m/z = 521$ (M+1).

[0423] Composto 69i: Uma solução de composto 68i (0,28 g, 0,54 mmol) e HCl 3 N aquoso (1,8 ml, 5,4 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi resfriado e basificado com 10% de NH₄OH aquoso até pH 9 a 10. A mistura foi extraída com CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 69i (0,27 g, rendimento quantitativo) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 477$ (M+1).

[0424] Composto 70i: Uma solução de composto 69i (0,27 g, ≤ 0,54 mmol) em formato de etila (10 ml, 0,12 mol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso em

MeOH, 0,53 ml, 2,82 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc (50 ml) e KH₂PO₄ saturado aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 70i (0,28 g, rendimento quantitativo) como um sólido laranja acastanhado. $m/z = 505$ (M+1).

[0425] Composto 71i: Uma solução do composto 70i (0,28 g, $\leq 0,54$ mmol), ácido acético (0,33 ml, 5,76 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (0,10 g, 1,44 mmol) em EtOH (10 ml) foi agitada a 60°C por 2 h e então à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO₃ saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 71i (0,29 g, rendimento de quantitativo) como um sólido espumoso castanho-amarelado. $m/z = 502$ (M+1).

[0426] Composto 72i: Uma mistura de composto 71i (70 mg, 0,14 mmol) e carbonato de potássio (0,10 g, 0,72 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 72i (59 mg, 84% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 502$ (M+1).

[0427] T73 A uma solução de agitação do composto 72i (59 mg, 0,12 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) a 0°C sob N₂, foi adicionada uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (21 mg, 0,073 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml) por gotejamento. A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,10 ml, 1,24 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T73 (25 mg, 43% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 500$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,67 (m, 3H), 7,58 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,50 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,43 (m, 3H), 4,74 (s, 2H), 2,98 (dd, $J = 5,9, 16,4$ Hz, 1H), 2,90 (m,

1H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,16 (dd, $J = 6,1, 13,7$ Hz, 1H), 1,83 (tt, $J = 6,2, 12,6$ Hz, 1H), 1,69 (br s, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0428] Composto 73: A uma solução em agitação de composto 71i (0,28 g, 0,56 mmol) em CH_2Cl_2 (6 ml) a 0°C sob N_2 , foi adicionada uma solução de trifluoreto de dietilaminoenxofre (0,11 g, 0,68 mmol) em CH_2Cl_2 (2 ml) por gotejamento. Após 30 min, a mistura de reação fria foi vertida em NaHCO_3 saturado aquoso frio (25 ml). A mistura foi deixada amornar até a temperatura ambiente. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (25 ml), seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 73 (0,13 g, 46% de rendimento) como um sólido branco-amarelado claro. $m/z = 504$ ($M+1$, 100%).

[0429] Composto 74: Uma mistura de composto 73 (0,16 g, 0,32 mmol) e carbonato de potássio (0,22 g, 1,59 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco em MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 74 (82 mg, 51% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 504$ ($M+1$).

[0430] T74 A uma solução de agitação do composto 74 (79 mg, 0,16 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) a 0°C sob N_2 , foi adicionada uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (25 mg, 0,087 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml) por gotejamento. A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,13 ml, 1,61 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T74 (37 mg, 47% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 502$ ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (m, 4H), 7,67 (m, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 5,41 (d, $J_{F-H} = 47,8$ Hz, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,29 (dt, $J = 2,1, 12,8$ Hz, 1H), 2,17 (dd, $J = 6,3, 13,8$ Hz, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0431] Composto 75: Num frasco vedável, uma mistura de composto 67 (0,50 g, 1,01 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potássio (0,45 g, 3,04 mmol), fosfato de potássio (0,64 g, 3,01 mmol) e RuPhos (47 mg, 0,10 mmol) em tolueno:água (10:1, 10 ml) foi desgaseificada. Acetato de paládio(II) (11 mg, 0,049 mmol) foi adicionado. A mistura foi desgaseificada novamente. O frasco foi vedado. A mistura foi aquecida a 125°C por 48 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc (50 ml) e lavada com NaOH 1 N aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco em MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc/CH₂Cl₂/hexanos a 1/10/10) para gerar o composto 75 (0,16 g, 35% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 455$ (M+1).

[0432] Composto 76: Uma solução de composto 75 (0,14 g, 0,31 mmol) e HCl 3 N aquoso (1,0 ml, 3,0 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi resfriado e basificado com 10% de solução aquosa de NH₄OH até pH 9 a 10. A mistura foi extraída com CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 76 (0,16 g, rendimento quantitativo) como um óleo amarelo. $m/z = 411$ (M+1).

[0433] Composto 77: Uma solução do composto 76 (0,16 g, ≤ 0,31 mmol) em formato de etila (10 ml, 0,12 mol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,30 ml, 1,60 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc (50 ml) e KH₂PO₄ saturado aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 77 (0,14 g, rendimento quantitativo) como um sólido amarelo. $m/z = 439$ (M+1).

[0434] Composto 78: Uma solução do composto 78 (0,14 g, ≤ 0,31 mmol), ácido acético (0,20 ml, 3,50 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (43 mg, 0,62 mmol) em EtOH (10 ml) foi agitada a 60°C por 2 h e então à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre NaHCO₃ saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 78 (0,13 g, 96% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 436$ (M+1).

[0435] Composto 79: Uma mistura de composto 78 (0,13 g, 0,30 mmol) e carbonato de potássio (0,22 g, 1,59 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 79 (0,13 g, rendimento quantitativo) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 436$ (M+1).

[0436] T75 A uma solução de agitação do composto 79 (0,13 g, 0,30 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) a 0°C sob N₂, foi adicionada uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (44 mg, 0,15 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml) por gotejamento. A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,25 ml, 3,09 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T75 (57 mg, 44% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 434$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 2,80 (ddd, $J = 1,3, 6,3, 16,1$ Hz, 1H), 2,62 (ddd, $J = 6,7, 11,7, 16,1$ Hz, 1H), 2,52 (qd, $J = 6,8, 13,4$ Hz, 1H), 2,18 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,10 (dd, $J = 6,8, 13,8$ Hz, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,90 (m, 4H).

[0437] Composto 80: Num frasco vedável, uma mistura de composto 67 (0,46 g, 0,93 mmol), éster pinacólico de ácido 1-ciclo-hexen-1-il-borônico (0,39 g, 1,87 mmol) e fosfato de potássio (0,59 g, 2,78 mmol) em 1,4-dioxano (9 ml) foi desgaseificada e tratada com tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,11 g, 0,095 mmol). A mistura foi desgaseificada novamente. O frasco foi vedado, e a mistura foi aquecida a 100°C por 48 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc (50 ml) e lavada com NaOH 1 N aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco em MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 10% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 80 (0,16 g, 35% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 495$ (M+1).

[0438] Composto 81: Uma solução de composto 80 (0,16 g, 0,32 mmol) e HCl 3 N aquoso (1,1 ml, 3,3 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi resfriado e basificado com 10% de solução aquosa de NH₄OH até pH 9 a 10. A mistura foi extraída com CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 81 (0,14 g, 96% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 451$ (M+1).

[0439] Composto 82: Uma mistura de composto 81 (0,14 g, 0,31 mmol) e 10% de paládio em carbono (50 mg) em EtOAc (20 ml) foi hidrogenada (pressão de balão) à temperatura ambiente de um dia para o outro. O catalisador foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado para gerar o composto 82 (0,16 g, rendimento quantitativo) como um óleo amarelo-claro. $m/z = 453$ (M+1).

[0440] Composto 83: Uma solução do composto 82 (0,16 g, $\leq 0,31$ mmol) em formato de etila (10 ml, 0,12 mol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,29 ml, 1,54 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro e então concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc (50 ml) e KH₂PO₄ saturado aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 83 (0,15 g, rendimento quantitativo) como um óleo amarelo. $m/z = 481$ (M+1).

[0441] Composto 84: Uma solução do composto 83 (0,15 g, $\leq 0,31$ mmol), ácido acético (0,18 ml, 3,14 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (33 mg, 0,47 mmol) em EtOH (10 ml) foi agitada a 60°C por 2 h e então à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre NaHCO₃ saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 84 (0,13 g, 88% de rendimento) como um sólido espumoso castanho-amarelado. $m/z = 478$ (M+1).

[0442] Composto 85: Uma mistura de composto 84 (0,13 g, 0,27 mmol) e carbonato de potássio (0,19 g, 1,37 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado

para gerar o composto 85 (0,12 g, 92% de rendimento) como um sólido espumoso castanho-amarelado. $m/z = 478$ (M+1).

[0443] T76 A uma solução de agitação do composto 85 (0,12 g, 0,25 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) a 0°C sob N₂, foi adicionada uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (36 mg, 0,13 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml) por gotejamento. A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,20 ml, 2,47 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T76 (73 mg, 61% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 476$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (m, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,49 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,19 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,08 (dd, $J = 6,5, 13,7$ Hz, 1H), 1,65 (m, 10H), 1,57 (s, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,30 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0444] Composto 86: Um vaso de vidro com paredes espessas foi carregado com o composto 67 (130 mg, 0,263 mmol), *t*-BuXPhosPd-G3 (20,8 mg, 0,0263 mmol), XPhos (25 mg, 0,052 mmol), morfolina (0,034 ml, 0,390 mmol), *t*-butóxido de sódio (75,8 mg, 0,789 mmol) e 1,4-dioxano (3 ml). O vaso foi vedado. A mistura de reação foi aquecida a 120°C com agitação por 22 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada através de um filtro de Celite®, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 86 (75 mg, 57% de rendimento) como um sólido amorfo branco-sujo. $m/z = 500$ (M+1).

[0445] Composto 87: Uma solução de composto 86 (147 mg, 0,294 mmol) em THF (10 ml) foi tratada com HCl aquoso 3,0 N (0,98 ml, 2,94 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 23 h. Uma quantidade adicional de HCl aquoso 3,0 N (0,49 ml, 1,47 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 50°C por 1,5 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi neutralizado com NaHCO₃ aquoso saturado. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com água e salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 87 (147 mg, rendimento quantitativo) como um vidro. $m/z = 456$ (M+1).

[0446] Composto 88: Uma mistura de composto 87 (134 mg, 0,294 mmol) em formato de etila (10 ml, 0,12 mol) foi tratada por gotejamento com metóxido de sódio (5,4 M em MeOH, 0,54 ml, 2,92 mmol) a 0°C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h e, então, resfriada até 0°C. HCl aquoso 6,0 N (0,55 ml, 3,30 mmol) foi adicionado para ajustar o pH até aproximadamente 2. EtOH (25 ml) e cloridrato de hidroxilamina (30,6 mg, 0,441 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a 55°C por 15 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 88 (42 mg, 30% de rendimento) como um vidro amarelo. $m/z = 481$ (M+1)

[0447] Composto 89: Uma mistura de composto 88 (42 mg, 0,0873 mmol) e carbonato de potássio (24 mg, 0,174 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 20 h. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ saturado aquoso. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 89 (15 mg, 36% de rendimento) como um vidro branco. $m/z = 481$ (M+1).

[0448] T77: Uma solução de composto 89 (14 mg, 0,029 mmol) em DMF anidro (2 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (4,5 mg, 0,016 mmol) em DMF anidro (0,5 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina anidra (0,024 ml, 0,30 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi particionada entre EtOAc e KH₂PO₄ saturado aquoso. A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T77 (6 mg, 43% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 479$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,48 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 3,83 (m, 4H),

3,23 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,72 (dd, $J = 4,8, 12,6$ Hz, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,20 (t, $J = 10,1$ Hz, 1H), 2,08 (dd, $J = 5,3, 11,0$ Hz, 1H), 1,76 (qd, $J = 5,0, 10,0$ Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

[0449] Composto 90a: Um vaso de vidro com paredes espessas foi carregado com o composto 67 (200 mg, 0,405 mmol), *t*-BuXPhosPd-G3 (32 mg, 0,040 mmol), XPhos (38 mg, 0,080 mmol), ciclobutilamina (0,052 ml, 0,609 mmol), *t*-butóxido de sódio (116 mg, 1,21 mmol) e 1,4-dioxano (3 ml). O vaso foi vedado. A mistura de reação foi aquecida a 120°C com agitação por 23 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada através de um filtro de Celite®, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 90a (207 mg, rendimento quantitativo) como um vidro laranja. $m/z = 484$ (M+1).

[0450] Composto 91a: Uma solução de 90a (207 mg, $\leq 0,427$ mmol) em THF (30 ml) foi tratada com HCl aquoso 3,0 N (1,43 ml, 4,27 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 20 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi neutralizado com NaHCO₃ aquoso saturado. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com água e salmoura, seco com Na₂SO₄; filtrado; e concentrado para gerar o composto 91a (151 mg, 80% de rendimento) como um vidro. $m/z = 440$ (M+1).

[0451] Composto 92a: Uma mistura de composto 91a (150 mg, 0,341 mmol) em formato de etila (15 ml, 0,18 mmol) foi tratada por gotejamento com metóxido de sódio (5,4 M em MeOH, 0,32 ml, 1,73 mmol). Após a adição ter sido concluída, a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 20 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ saturado aquoso. O extrato orgânico combinado foi lavado com salmoura; seco com Na₂SO₄; filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 92a (113 mg, 67% de rendimento) como um vidro transparente. $m/z = 496$ (M+1).

[0452] Composto 93a: Uma solução de composto 92a (112 mg, 0,226 mmol) em EtOH (5 ml) foi tratada com HCl aquoso 6,0 N (0,38 ml, 2,28 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (23 mg, 0,331 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 55°C por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso

saturado. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrado para gerar o composto 93a (83 mg, 79% de rendimento) como um óleo viscoso amarelo. $m/z = 465$ (M+1).

[0453] Composto 94a: Uma mistura de composto 93a (82 mg, 0,176 mmol) e carbonato de potássio (49 mg, 0,355 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 17 h. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ saturado aquoso. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 94a (61 mg, 75% de rendimento) como um vidro. $m/z = 465$ (M+1)

[0454] T78: Uma solução de composto 94a (60 mg, 0,129 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (20 mg, 0,070 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina anidra (0,104 ml, 1,29 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi particionada entre EtOAc e KH₂PO₄ saturado aquoso. A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 60% de EtOAc em hexanos) para gerar produto parcialmente purificado e foi purificado novamente por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 80% MTBE em hexanos) para gerar o composto T78 (28 mg, 47% de rendimento) como um vidro amarelo. $m/z = 463$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (m, 2H), 7,63 (m, 3H), 7,48 (m, 4H), 7,40 (m, 1H), 4,18 (pent, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,47 (m, 4H), 2,12 (m, 2H), 1,69 (m, 6H), 1,54 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0455] Composto 90b: Um vaso de vidro com paredes espessas foi carregado com o composto 67 (200 mg, 0,405 mmol), *t*-BuXPhosPd-G3 (32 mg, 0,040 mmol), XPhos (38 mg, 0,080 mmol), cloridrato de metilamina (41 mg, 0,608 mmol), *t*-butóxido de sódio (183 mg, 1,90 mmol) e 1,4-dioxano (3 ml). O vaso foi vedado. A mistura de reação foi aquecida a 120°C com agitação por 21 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada através de um filtro de Celite®, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel

de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 90b (119 mg, 66% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 444$ ($M + 1$).

[0456] Composto 91b: Uma solução de composto 90b (140 mg, 0,315 mmol) em THF (10 ml) foi tratada com HCl aquoso 3,0 N (1,05 ml, 3,15 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 19 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi neutralizado com NaHCO₃ aquoso saturado. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com água e salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 91b (126 mg, rendimento quantitativo) como um óleo viscoso amarelo. $m/z = 400$ ($M + 1$).

[0457] Composto 92b: Uma mistura de composto 91b (125 mg, 0,312 mmol) em formato de etila (15 ml, 0,18 mmol) foi tratada por gotejamento com metóxido de sódio (5,4 M em MeOH, 0,29 ml, 1,56 mmol). Após a adição ter sido concluída, a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ saturado aquoso. O extrato orgânico combinado foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 92b (126 mg, 86% de rendimento) como um vidro amarelo. $m/z = 456$ ($M+1$).

[0458] Composto 93b: Uma solução de composto 92b (125 mg, 0,274 mmol) em EtOH (6 ml) foi tratada com HCl aquoso 6,0 N (0,45 ml, 2,70 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (28 mg, 0,403 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 55°C por 17 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada para gerar o composto 93b (109 mg, 94% de rendimento) como um vidro amarelo. $m/z = 425$ ($M+1$).

[0459] Composto 94b: Uma mistura de 93b (108 mg, 0,254 mmol) e carbonato de potássio (70 mg, 0,508 mmol) em metanol (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 22 h. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ saturado aquoso. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% a 60% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 94b (74 mg, 69% de rendimento) como um vidro branco. $m/z = 425$ ($M+1$)

[0460] T79: Uma solução de composto 94b (73 mg, 0,172 mmol) em DMF

anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (27 mg, 0,098 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina anidra (0,139 ml, 1,72 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi particionada entre EtOAc e KH₂PO₄ saturado aquoso. A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com MTBE) para gerar o composto T79 (41 mg, 56% de rendimento) como um vidro amarelo. *m/z* = 423 (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (m, 2H), 7,63 (m, 3H), 7,49 (m, 4H), 7,40 (m, 1H), 3,33 (br s, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,47 (m, 3H), 2,16 (dt, *J* = 2,1, 12,6 Hz, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,30 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

[0461] Composto 95: Uma solução de composto 93a (77 mg, 0,17 mmol) em 1,4-dioxano (5 ml) foi tratada com 37% de solução aquosa de formalina (0,067 ml, 0,90 mmol) e ácido fórmico (88%, 0,021 ml, 0,49 mmol). A mistura de reação foi agitada a 85°C por 1 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre EtOAc e KH₂PO₄ saturado aquoso. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 95 (31 mg, 39% de rendimento) como um vidro laranja. *m/z* = 479 (M+1).

[0462] Composto 96: Uma mistura de 95 (30 mg, 0,063 mmol) e carbonato de potássio (17 mg, 0,12 mmol) em MeOH (7 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 20 h. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ saturado aquoso. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 96 (18 mg, 60% de rendimento) como um vidro. *m/z* = 479 (M+1)

[0463] T80: Uma solução de 96 (18 mg, 0,038 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (5,9 mg, 0,021 mmol) em DMF anidro (0,5 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e,

então, piridina anidra (0,030 ml, 0,37 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi particionada entre EtOAc e KH₂PO₄ saturado aquoso. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com MTBE) para gerar composto T80 (11 mg, 61% de rendimento) como um vidro amarelo. $m/z = 477$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (m, 3H), 7,63 (m, 2H), 7,48 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,51 (qd, $J = 6,8, 13,4$ Hz, 1H), 2,13 (m, 5H), 1,68 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,28 (m, 2H).

[0464] Composto 97: Um vaso de vidro com paredes espessas foi carregado com composto 67 (500 mg, 1,01 mmol), 2-tri-*n*-butilestanilpiridina (559 mg, 1,52 mmol), *t*-BuXPhosPd-G3 (80 mg, 0,10 mmol), XPhos (96 mg, 0,20 mmol), *t*-butóxido de sódio (291 mg, 3,02 mmol) e 1,4-dioxano (10 ml). O vaso foi vedado, e a mistura de reação foi aquecida a 150°C por 23 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc e filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto parcialmente purificado 97 (184 mg, 37% de rendimento), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 492$ (M+1).

[0465] Composto 98: Uma solução de composto 97 (199 mg, 0,41 mol) em THF (20 ml) foi tratada com HCl aquoso 3,0 N (3 ml, 9 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi misturado com uma pequena quantidade de EtOAc. O sólido insolúvel foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado para gerar composto parcialmente purificado 98 (64 mg, 35% de rendimento) e foi usado sem purificação adicional. $m/z = 448$ (M+1).

[0466] Composto 99: Uma mistura de composto 98 (63 mg, 0,14 mmol) em formato de etila (5 ml, 61 mmol) foi tratada com metóxido de sódio (5,4 M em MeOH, 0,26 ml, 1,40 mmol) por gotejamento. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h e, então, resfriada até 0°C. HCl aquoso 6,0 N (0,26 ml, 1,56 mmol) foi adicionado para ajustar o pH até aproximadamente 2. EtOH (15 ml) e cloridrato de

hidroxilamina (15 mg, 0,22 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a 55°C por 2,5 h e concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto parcialmente purificado 99 (67 mg, rendimento quantitativo), que foi usado sem purificação adicional. $m/z = 473$ (M+1).

[0467] Composto 100: Uma solução de composto 99 (67 mg, $\leq 0,14$ mmol) e carbonato de potássio (39 mg, 0,28 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 28 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ saturado aquoso. O extrato orgânico foi lavado com salmoura; seco com Na₂SO₄; filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 100 (17 mg, 25% de rendimento) como um vidro branco. $m/z = 473$ (M+1).

[0468] T81: Uma solução de composto 100 (16 mg, 0,034 mmol) em DMF anidro (2 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (5,3 mg, 0,019 mmol) em DMF anidro (0,5 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina anidra (0,027 ml, 0,34 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi particionada entre EtOAc e KH₂PO₄ saturado aquoso. A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T81 (11 mg, 69% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 471$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (td, $J = 1,4, 4,9$ Hz, 1H), 7,96 (td, $J = 1,1, 8,0$ Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,68 (m, 4H), 7,59 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,21 (ddd, $J = 1,2, 4,9, 7,5$ Hz 1H), 3,36 (dd, $J = 5,9, 17,2$ Hz, 1H), 2,97 (ddd, $J = 6,8, 11,8, 17,8$ Hz, 1H), 2,55 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,27 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,15 (dd, $J = 6,7, 13,8$ Hz, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0469] Composto 101: A uma solução de composto 3 (1 g, 4,56 mmol) em CH₂Cl₂ (15 ml), foi adicionado etil eterato de brometo de magnésio (2,96 g, 11,46

mmol) e *N,N*-di-isopropiletilamina (1,8 g, 13,93 mmol) sequencialmente à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 10 min e tratada com cloreto de 2-fluorobenzoíla (0,9 g, 5,68 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. KH_2PO_4 foi adicionado. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 101 (675 mg, 43% de rendimento) como um sólido. $m/z = 342$ (M+1).

[0470] Composto 102: Composto 101 (0,78 g, 2,28 mmol) e sal HCl de 4-bromo-fenil-hidrazina (1,2 g, 5,37 mmol) em EtOH (10 ml) foram aquecidos a 120°C num sintetizador de micro-ondas Biotage por 10 h. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO_3 aquoso e EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 102 (845 mg, 75% de rendimento) como um sólido. $m/z = 492/494$ (M+1).

[0471] Composto 103: O composto 102 (0,25 g, 0,51 mmol) foi absorvido em MeOH (10 ml). K_2CO_3 (0,35 g, 2,54 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi neutralizado por adição de KH_2PO_4 saturado aquoso. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 103 (225 mg, 90% de rendimento) como um sólido. $m/z = 492/494$ (M+1).

[0472] Composto 104a: O composto 103 (240 mg, 0,49 mmol) foi absorvido em 1,4-dioxano (2 ml) e DMF (1 ml). K_3PO_4 (320 mg, 1,51 mmol), tetracis(trifenilfosfina)paládio (0) (50 mg, 0,043 mmol) e ácido pirimidin-5-ilborônico (95 mg, 0,77 mmol) foram adicionados. A mistura foi borbulhada com N_2 por 10 min e, então, agitada a 90°C por 16 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 70% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 104a (110 mg, 46 % de rendimento) como um sólido. $m/z = 492$

(M+1).

[0473] T82: O composto 104a (110 mg, 0,22 mmol) foi dissolvido em DMF seco (2 ml) e resfriado até 0°C. Bromo (37 mg, 0,23 mmol) em CH₂Cl₂ (1 ml) foi adicionado. A reação foi agitada a 0°C por 2 h e então piridina (2 ml, 24,7 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 70% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T82 (30 mg, 27% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. *m/z* = 490 (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,29 (s, 1H), 9,05 (s, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (dt, *J* = 1,9, 7,5 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,58 (qd, *J* = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,31 (dt, *J* = 2,0, 12,6 Hz, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

[0474] Composto 104b (T186): O composto 103 (200 mg, 0,41 mmol) foi absorvido em 1,4-dioxano (2 ml) e DMF (1 ml). K₂CO₃ (170 mg, 1,23 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0,041 mmol) e éster pinacólico de ácido 6-metilpiridazin-4-ilborônico (125 mg, 0,57 mmol) foram adicionados. A mistura foi borbulhada com N₂ por 10 min e, então, agitada a 90°C por 16 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 104b (150 mg, 73% de rendimento) como um sólido. *m/z* = 506 (M+1).

[0475] T83: O composto 104b (150 mg, 0,30 mmol) foi dissolvido em DMF seco (3 ml) e resfriado até 0°C. Bromo (47 mg, 0,29 mmol) em CH₂Cl₂ (1 ml) foi adicionado. A reação foi agitada a 0°C por 2 h e então piridina (2 ml, 24,7 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T83 (68 mg, 46% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. *m/z* = 504 (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,74 (m,

2H), 2,57 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,31 (dt, $J = 2,0, 12,7$ Hz, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0476] Composto 104c: O composto 103 (250 mg, 0,51 mmol) foi absorvido em 1,4-dioxano (2 ml) e DMF (1 ml). K_2CO_3 (205 mg, 1,49 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (50 mg, 0,068 mmol) e ácido piridin-4-ilborônico (95 mg, 0,77 mmol) foram adicionados. A mistura foi borbulhada com N_2 por 10 min e, então, agitada a 90°C por 16 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 70% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 104c (105 mg, 42% de rendimento) como um sólido. $m/z = 491$ (M+1).

[0477] T84: O composto 104c (105 mg, 0,21 mmol) foi dissolvido em DMF seco (3 ml) e resfriado até 0°C. Bromo (35 mg, 0,22 mmol) em CH_2Cl_2 (1 ml) foi adicionado. A reação foi agitada a 0°C por 2 h e então piridina (2 ml, 24,7 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com $MgSO_4$, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar composto T84 (44 mg, 42% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 489$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,66 (m, 3H), 7,58 (m, 3H), 7,37 (dddd, $J = 1,9, 5,2, 7,2, 8,2$ Hz, 1H), 7,20 (dt, $J = 1,1, 7,5$ Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,57 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,31 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0478] Composto 105: Um vaso de vidro com paredes espessas foi carregado com o composto 103 (225 mg, 0,456 mmol), *t*-BuXPhosPd-G3 (36 mg, 0,045 mmol), XPhos (43 mg, 0,090 mmol), morfolina (0,059 ml, 0,67 mmol), *t*-butóxido de sódio (131 mg, 1,36 mmol) e 1,4-dioxano (4 ml). O vaso foi vedado, e a mistura de reação foi aquecida a 120°C com agitação por 16 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc e filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 105 (139 mg, 61% de rendimento) como um vidro branco. $m/z = 499$ (M+1).

[0479] T85: Uma solução de 105 (138 mg, 0,277 mmol) em tolueno anidro (15

ml) sob nitrogênio foi tratada com DDQ (81 mg, 0,358 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 4,5 h. O solvente foi removido *a vácuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T85 (30 mg, 22% de rendimento) como um sólido branco-amarronzado. $m/z = 497$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (s, 1H), 7,59 (dt, $J = 1,8, 7,5$ Hz, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 3,90 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 2,70 (m, 2H), 2,54 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,28 (dt, $J = 2,0, 12,7$ Hz, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0480] Composto 107a: Uma mistura de composto 101 (150 mg, 0,44 mmol), composto 106a (166 mg, 0,88 mmol) e HCl 12 N aquoso (73 μl , 0,88 mmol) em EtOH (4 ml) foi aquecida em micro-ondas Biotage a 100°C por 2 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com HCl aquoso 1,0 N. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 107a (64 mg, 29% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 495$ (M+1).

[0481] Composto 108a: Uma mistura de composto 107a (60 mg, 0,12 mmol) em MeOH (1,2 ml) foi tratada com carbonato de potássio (25 mg, 0,18 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi diluído com EtOAc. A mistura foi lavada com HCl aquoso 1,0 N. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 108a (59 mg, 98% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 495$ (M+1).

[0482] T86: Uma solução de composto 108a (59 mg, 0,12 mmol) em DMF anidro (0,8 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (17 mg, 0,059 mmol) em DMF anidro (0,4 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 2 h e, então, piridina anidra (29 μl , 0,36 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 55°C de um dia para o outro e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com HCl aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 15% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T86 (40 mg, 68% de rendimento) como um sólido

branco. $m/z = 493$ ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,57 (m, 4H), 7,44 (dddd, $J = 1,8, 5,2, 7,2, 8,2$ Hz, 1H), 7,25 (dt, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 7,20 (ddd, $J = 1,1, 8,3, 10,5$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,68 (m, 3H), 2,30 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,81 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0483] Composto 107b: Composto 107a (sólido laranja, 65 mg, 30% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 101 (150 mg, 0,44 mmol) e composto 106b (168 mg, 0,88 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 107a. O composto 107b foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 10% de EtOAc em hexanos). $m/z = 497$ ($M+1$).

[0484] Composto 108b: O composto 108b (sólido laranja, 59 mg, 98% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 107b (60 mg, 0,12 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 108a. Após finalização, o produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 497$ ($M+1$).

[0485] T87: Composto T87 (sólido branco, 25 mg, 42% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 108b (59 mg, 0,12 mmol) e 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (17 mg, 0,059 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto T86. O composto T87 foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de EtOAc em hexanos). $m/z = 495$ ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,54 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,64 (dt, $J = 1,8, 7,5$ Hz, 1H), 7,37 (m, 6H), 7,19 (m, 1H), 2,67 (m, 3H), 2,34 (dt, $J = 2,0, 12,5$ Hz, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,71 (dq, $J = 5,4, 12,6$ Hz, 1H), 1,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0486] Composto 107c: Uma mistura de composto 101 (150 mg, 0,44 mmol), composto 106c (154 mg, 0,66 mmol) e HCl aquoso 12 N (73 μl , 0,88 mmol) em EtOH (4 ml) foi aquecida em micro-ondas Biotage a 100°C por 3 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com HCl aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 107c (94 mg, 40% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 539$ ($M+1$).

[0487] Composto 108c: O composto 108c (sólido amarelo-pálido, 85 mg, 94% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 107c (90 mg, 0,17 mmol) usando

o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 108a. Após finalização, o produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 539$ (M+1).

[0488] T88: O composto T88 (sólido amarelo-pálido, 60 mg, 71% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 108c (85 mg, 0,16 mmol) e 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (23 mg, 0,080 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto T86. O composto T88 foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de EtOAc em hexanos). $m/z = 537$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,29 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,94 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,47 (dddd, $J = 1,8, 5,2, 7,2, 8,3$ Hz, 1H), 7,29 (dt, $J = 1,1, 7,5$ Hz, 1H), 7,20 (ddd, $J = 1,1, 8,3, 10,5$ Hz, 1H), 2,68 (m, 3H), 2,30 (dt, $J = 1,9, 12,6$ Hz, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,72 (dq, $J = 5,3, 12,2$ Hz, 1H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0489] Composto 107d: Uma mistura de composto 101 (55 mg, 0,16 mmol), composto 106d (48 mg, 0,24 mmol) e HCl aquoso 12 N (20 μl , 0,24 mmol) em EtOH (2 ml) foi aquecida em micro-ondas Biotage a 100°C por 4 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com HCl aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica) para gerar composto 107d (40 mg, 49% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 505$ (M+1).

[0490] Composto 108d: Uma mistura de composto 107d (40 mg, 0,079 mmol) em MeOH (1 ml) foi tratada com carbonato de potássio (16 mg, 0,12 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi removido a *vácuo*, e o resíduo foi diluído com EtOAc. A mistura foi lavada com HCl aquoso 1,0 N. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 108d (31 mg, 78% de rendimento) como um sólido laranja. $m/z = 505$ (M+1).

[0491] T89: Uma solução de composto 108d (30 mg, 0,059 mmol) em DMF anidro (0,6 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (8,5 mg, 0,030 mmol) em DMF anidro (0,4 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 2 h e, então, piridina anidra (14 μl , 0,17 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 55°C de um dia para o outro e, então, resfriada até a temperatura

ambiente. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com HCl aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar composto T89 (17 mg, 57% de rendimento) como um sólido amarelo-pálido. m/z = 503 (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,35 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,63 (dt, J = 1,7, 7,4 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 2,67 (m, 3H), 2,30 (dt, J = 1,9, 12,6 Hz, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,70 (dq, J = 5,5, 12,5 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

[0492] Composto 107e: Uma mistura de composto 101 (100 mg, 0,29 mmol), composto 106e (71 mg, 0,44 mmol) e HCl aquoso 12 N (50 μ l, 0,60 mmol) em EtOH (3 ml) foi aquecida em micro-ondas Biotage a 100°C por 3 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com HCl aquoso 1,0 N. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 70% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 107e (45 mg, 33% de rendimento) como um sólido branco-sujo. m/z = 468 (M+1).

[0493] Composto 108e: Uma mistura de composto 107e (40 mg, 0,096 mmol) em MeOH (1 ml) foi tratada com carbonato de potássio (20 mg, 0,14 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi diluído com EtOAc. A mistura foi lavada com HCl aquoso 1,0 N. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 108e (42 mg, rendimento quantitativo) como um sólido branco. m/z = 468 (M+1).

[0494] T90: Uma solução de composto 108e (42 mg, 0,090 mmol) em DMF anidro (0,5 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (12,8 mg, 0,045 mmol) em DMF anidro (0,5 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 2 h e, então, piridina anidra (22 μ l, 0,27 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 55°C de um dia para o outro e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com HCl aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de EtOAc em hexanos) para gerar produto parcialmente purificado e foi purificado novamente por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 20% de EtOAc em

CH₂Cl₂) para gerar o composto T90 (10 mg, 24% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 466$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,57 (dt, $J = 1,8, 7,5$ Hz, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,21 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,63 (qd, $J = 6,8, 13,4$ Hz, 1H), 2,31 (dt, $J = 2,0, 12,7$ Hz, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,79 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0495] Composto 107f: O composto 107f (sólido branco, 100 mg, 75% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 101 (100 mg, 0,29 mmol), composto 106f (65 mg, 0,44 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 107e. A reação foi aquecida a 100°C por 4 h. O composto 107f foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de EtOAc em hexanos). $m/z = 454$ (M+1).

[0496] Composto 108f: Uma mistura de composto 107f (100 mg, 0,22 mmol) em MeOH (2,2 ml) foi tratada com carbonato de potássio (45 mg, 0,33 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi diluído com EtOAc. A mistura foi lavada com HCl aquoso 1,0 N. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 108f (100 mg, rendimento quantitativo) como um sólido branco. $m/z = 454$ (M+1).

[0497] T91: Uma solução de composto 108f (100 mg, 0,22 mmol) em DMF anidro (1,2 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (31 mg, 0,11 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 2 h e, então, piridina anidra (54 μ l, 0,67 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 55°C de um dia para o outro e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com HCl aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de EtOAc em hexanos) para gerar produto parcialmente purificado, que foi novamente purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 10% de EtOAc em CH₂Cl₂) para gerar composto T91 (30 mg, 30% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 452$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,96 (br s, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,61 (dt, $J = 1,8, 7,5$ Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,21 (ddd, $J = 1,1, 8,3, 10,5$ Hz, 1H), 2,69 (m, 3H), 2,30 (dt, $J = 1,9, 12,6$ Hz, 1H), 2,08 (dd, $J = 5,6,$

13,5 Hz, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,73 (dq, $J = 5,7, 12,4$ Hz, 1H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0498] Composto 107g: O composto 107g (sólido amarelo, 93 mg, 67% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 101 (100 mg, 0,29 mmol), composto 106g (72 mg, 0,44 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 107e. O composto 107g foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 15% de EtOAc em hexanos). $m/z = 471$ (M+1).

[0499] Composto 108g: Uma mistura de composto 107g (60 mg, 0,13 mmol) em MeOH (2 ml) foi tratada com carbonato de potássio (35 mg, 0,25 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 14 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi diluído com EtOAc. A mistura foi lavada com HCl aquoso 1,0 N. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 108g (55 mg, 92% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 471$ (M+1).

[0500] T92: Uma solução de composto 108g (55 mg, 0,12 mmol) em DMF anidro (0,6 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (17 mg, 0,059 mmol) em DMF anidro (0,5 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 12 h e, então, piridina anidra (28 μl , 0,35 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 55°C de um dia para o outro e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com HCl aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 10% de EtOAc em CH_2Cl_2) para gerar produto parcialmente purificado, que foi novamente purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 20% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T92 (30 mg, 55% de rendimento) como sólido branco. $m/z = 469$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,41 (s, 1H), 7,90 (ddd, $J = 0,6, 1,2, 8,2$ Hz, 1H), 7,84 (ddd, $J = 0,6, 1,3, 7,9$ Hz, 1H), 7,65 (dt, $J = 1,8, 7,5$ Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,29 (dd, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 7,19 (ddd, $J = 1,0, 8,3, 10,5$ Hz, 1H), 2,68 (m, 3H), 2,32 (dt, $J = 1,9, 12,5$ Hz, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,71 (dq, $J = 5,5, 12,4$ Hz, 1H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0501] Composto 109: Num frasco vedável, uma mistura de composto 103 (0,52 g, 1,06 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,40 g, 1,58 mmol) e acetato de potássio (0,32 g, 3,26 mmol) em 1,4-dioxano (11 ml) foi desgaseificada. Cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (II) (78 mg, 0,11 mmol) foi adicionado. A mistura

foi desgaseificada novamente. O frasco foi vedado. A mistura foi aquecida a 100°C por 16 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc (50 ml) e filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi lavado com KH₂PO₄ aquoso saturado (50 ml) e NaCl saturado aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 109 (0,29 g, 51% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 540$ (M+1).

[0502] Composto 110: Num frasco vedável, uma mistura de composto 109 (0,29 g, 0,54 mmol), 4-cloropirimidina (77 mg, 0,67 mmol) e fosfato de potássio (0,34 g, 1,60 mmol) em 1,4-dioxano (4,8 ml) e DMF (1,2 ml) foi desgaseificada. Tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) (62 mg, 0,054 mmol) foi adicionado. A mistura foi desgaseificada novamente. O frasco foi vedado. A mistura foi aquecida a 100°C por 16 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc (50 ml) e lavada com KH₂PO₄ saturado aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com solução aquosa saturada de NaCl (50 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 110 (0,16 g, 61% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 492$ (M+1)

[0503] T93: A uma solução de agitação do composto 110 (0,16 g, 0,33 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) a 0 °C sob N₂, foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (46 mg, 0,16 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,26 ml, 3,22 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com solução aquosa saturada de NaCl (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de MeOH em CHCl₃). O produto impuro obtido foi triturado com EtOAc. O sólido foi coletado por filtração e seco a vácuo para gerar T93 (29 mg, 18% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 490$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,34 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,87 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,83 (dd, $J = 1,5, 5,4$ Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,59 (m,

2H), 7,38 (dddd, $J = 1,9, 5,2, 7,1, 8,3$ Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,30 (dt, $J = 2,0, 12,7$ Hz, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0504] Composto 111: O composto 101 (0,18 g, 0,53 mmol) e cloridrato de 4-cianofenil-hidrazina (220 mg, 1,30 mmol) em EtOH (2 ml) foi aquecido a 120°C num sintetizador de micro-ondas Biotage por 10 h. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO₃ aquoso e EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 111 (180 mg, 78% de rendimento) como um sólido. $m/z = 439$ (M+1).

[0505] Composto 112: O composto 111 (172 mg, 0,39 mmol) foi absorvido em EtOH (5 ml). Hidroxilamina (50% em água, 85 mg, 1,29 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada a 50°C de um dia para o outro e, então, concentrada para gerar o composto 112 (180 mg, 97% de rendimento) como um sólido. $m/z = 472$ (M+1).

[0506] Composto 113: O composto 112 (0,18 g, 0,38 mmol) foi absorvido em 1,4-dioxano (10 ml). Dimetilacetamida dimetilacetal (0,2 g, 1,50 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 2 h e, então, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 113 (120 mg, 63% de rendimento) como um sólido. $m/z = 496$ (M+1).

[0507] Composto 114: O composto 113 (0,12 g, 0,24 mmol) foi absorvido em MeOH (10 ml), e K₂CO₃ (0,17 g, 1,23 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi neutralizado por adição de KH₂PO₄ saturado aquoso. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 114 (85 mg, 71% de rendimento) como um sólido. $m/z = 496$ (M+1).

[0508] T94: O composto 114 (85 mg, 0,17 mmol) foi dissolvido em DMF seco (2 ml) e resfriado até 0°C. Bromo (30 mg, 0,19 mmol) em CH₂Cl₂ (1 ml) foi adicionado, e a reação foi agitada a 0°C por 2 h. Piridina (2 ml, 24,7 mmol) foi adicionada. A mistura

de reação foi agitada a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T94 (50 mg, 59% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 494$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,29 (dt, $J = 2,0, 12,7$ Hz, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0509] Composto 115: O composto 111 (0,56 g, 1,28 mmol) foi misturado em 50% de H₂SO₄ aquoso (10 ml) e aquecido a 130°C por 2 h. A mistura foi resfriada até 0°C, diluída com água (20 ml) e neutralizada com NaHCO₃ (sólido) até pH 5. O sólido precipitado foi coletado por filtração e seco a *vácuo* para gerar o composto 115 (0,57 g, 98% de rendimento). $m/z = 458$ (M+1).

[0510] Composto 116: O composto 115 (0,56 g, 1,22 mmol) em CH₂Cl₂ (15 ml) foi resfriado até 0°C. Cloreto de oxalila (0,8 g, 6,30 mmol) e 1 gota de DMF foram adicionados. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 2 h e concentrada para gerar o cloreto de ácido. O cloreto de ácido foi dissolvido em CH₂Cl₂ (5 ml). A solução foi adicionada a uma solução de *N*-hidroxiacetamida (145 mg, 1,96 mmol) e Et₃N (1 g, 9,90 mmol) em CH₂Cl₂ (10 ml) a 0°C. A mistura de reação foi agitada à rt por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com NaHCO₃ aquoso saturado e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 116 (0,4 g, 64% de rendimento) como um sólido. $m/z = 514$ (M+1).

[0511] Composto 117: O composto 116 (0,4 g, 0,78 mmol) em 1,4-dioxano (10 ml) foi tratado com anidrido propilfosfônico (50% em peso em EtOAc, 1,5 g, 2,36 mmol). A mistura foi aquecida a 90°C por 16 h e, então, resfriada e concentrada. O resíduo foi diluído com NaHCO₃ aquoso saturado e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 117 (0,26 g, 67% de rendimento) como um sólido. $m/z = 496$ (M+1).

[0512] Composto 118: O composto 117 (0,26 g, 0,53 mmol) em MeOH (10 ml) foi tratado com K_2CO_3 (365 mg, 2,64 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi neutralizado por adição de KH_2PO_4 aquoso saturado e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com $MgSO_4$, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 118 (0,25 g, 96% de rendimento) como um sólido. $m/z = 496$ (M+1).

[0513] T95: O composto 118 (0,25 g, 0,50 mmol) foi absorvido em DMF seco (3 ml) e foi resfriado até 0°C. Bromo (81 mg, 0,51 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada a 0°C por 2 h e, então, piridina (2 ml, 24,7 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com $MgSO_4$, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T95 (0,17 g, 68% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 494$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,57 (dt, $J = 1,8, 7,5$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (dddd, $J = 1,8, 5,2, 7,2, 8,3$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,29 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0514] Composto 119: Uma mistura de composto 63 (0,8 g, 3,36 mmol), oxalato de dietila (5 g, 34,21 mmol) e hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 0,55 g, 13,75 mmol) em THF (25 ml) foi aquecida a 80°C de um dia para o outro. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e bruscamente arrefecida por KH_2PO_4 aquoso. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com $MgSO_4$, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 119 (0,78 g, 69% de rendimento) como um óleo. $m/z 339$ (M+1).

[0515] Composto 120: O composto 119 (365 mg, 1,08 mmol) e cloridrato de bifenil-4-il-hidrazina (0,3 g, 1,36 mmol) em EtOH (10 ml) foi aquecido a 120°C em sintetizador de micro-ondas Biotage por 75 min. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi tratado com $NaHCO_3$ aquoso e extraído com EtOAc. O extrato orgânico

foi concentrado. O resíduo foi misturado com THF (5 ml) e HCl aquoso 3,0 N (3 ml, 9 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi neutralizado com NaHCO₃ aquoso saturado e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 120 (0,32 g, 67% de rendimento) como um óleo. m/z 443 (M+1).

[0516] Composto 121: O composto 120 (0,31 g, 0,70 mmol) foi absorvido em formato de etila (10 ml, 0,12 mol). Metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 1,27 g, 7,05 mmol) foi adicionado. Após agitação à temperatura ambiente por 4 h, a mistura de reação foi neutralizada com KH₂PO₄ aquoso e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O produto bruto foi dissolvido em EtOH (15 ml). Cloridrato de hidroxilamina (70 mg, 1,01 mmol) e HCl 12 N aquoso (3 gotas) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada a 55°C de um dia para o outro, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com NaHCO₃ aquoso. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 121 (125 mg, 38% de rendimento) como um sólido. m/z = 468 (M+1).

[0517] Composto 122: Uma mistura de composto 121 (125 mg, 0,27 mmol) e 50% de H₂SO₄ aquoso (3 ml) foi aquecida a 130°C por 2 h. A mistura foi resfriada até 0°C, diluída com água (10 ml) e neutralizada com NaHCO₃ (sólido) até pH 5. O sólido precipitado foi coletado por filtração e seco *a vácuo* para gerar o composto 122 (0,12 g, rendimento quantitativo) como um sólido branco-sujo. m/z = 440 (M+1).

[0518] Composto 123: O composto 122 (0,12 g, 0,27 mmol) em CH₂Cl₂ (5 ml) foi resfriado até 0°C. Cloreto de oxalila (175 mg, 1,38 mmol) e 1 gota de DMF foram adicionados. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 3 h e concentrada para gerar o cloreto de ácido. O cloreto de ácido foi dissolvido em CH₂Cl₂ (5 ml). A solução foi adicionada a uma solução de *N*-hidroxiacetamidina (30 mg, 0,40 mmol) e Et₃N (250 mg, 2,47 mmol) em CH₂Cl₂ (5 ml) a 0°C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com NaHCO₃ aquoso saturado e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e

concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 123 (75 mg, 55% de rendimento) como um sólido. $m/z = 496$ (M+1).

[0519] Composto 124: O composto 123 (72 mg, 0,15 mmol) em 1,4-dioxano (5 ml) foi tratado com anidrido propilfosfônico (50% em peso em EtOAc, 0,25 g, 0,39 mmol). A mistura foi aquecida a 90°C por 16 h e, então, resfriada e concentrada. O resíduo foi diluído com NaHCO₃ aquoso saturado e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 124 (40 mg, 56% de rendimento) como um sólido. $m/z = 478$ (M+1).

[0520] Composto 125: Uma mistura de composto 124 (80 mg, 0,17 mmol) em MeOH (10 ml) foi tratada com K₂CO₃ (115 mg, 0,83 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi neutralizado por adição de KH₂PO₄ aquoso saturado e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 125 (80 mg, rendimento quantitativo) como um sólido. $m/z = 478$ (M+1).

[0521] T96: Uma solução de composto 125 (80 mg, 0,17 mmol) em DMF seco (3 ml) foi tratada com 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (26 mg, 0,091 mmol) a 0°C. A reação foi agitada a 0°C por 2 h e, então, piridina (2 ml, 24,73 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de EtOAc em hexanos) para gerar T96 (45 mg, 56% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 476$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 3,24 (dd, $J = 6,0, 18,0$ Hz, 1H), 2,90 (ddd, $J = 6,9, 11,8, 17,9$ Hz, 1H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,27 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,20 (dd, $J = 7,0, 14,1$ Hz, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0522] Composto 126: Uma mistura de composto 4 (200 mg, 0,62 mmol), 5-

bromo-2-hidrazinilpiridina (232 mg, 1,23 mmol) e HCl aquoso 6 N (0,21 ml, 1,26 mmol) em EtOH (4 ml) foi aquecido em micro-ondas Biotage a 120°C por 4 h e, então, resfriado até a temperatura ambiente. A mistura foi concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc (20 ml) e lavado com água (2 × 15 ml). O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40 % de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 126 (264 mg, 90% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. *m/z* = 475/477 (M+1)

[0523] Composto 127: O composto 126 (164 mg, 0,35 mmol) foi dissolvido em MeOH (3,4 ml). Metóxido de sódio (25% em peso em metanol, 0,15 ml, 0,66 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 55°C por 2 h e resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi tratada com 10% de NaH₂PO₄ aquoso (15 ml) e extraída com EtOAc (2 × 15 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 127 (159 mg, 97% de rendimento) como um sólido branco. *m/z* = 475/477 (M+1)

[0524] Composto 128: Uma mistura de composto 127 (47 mg, 0,099 mmol), ácido fenilborônico (18 mg, 0,15 mmol), K₃PO₄ (63 mg, 0,30 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (6 mg, 0,0052 mmol) em frasco foi purgada com N₂. 1,4-dioxano (0,5 ml) e DMF (0,25 ml) foram desgaseificados com N₂ e adicionados ao frasco. O frasco foi preenchido com N₂ e vedado. A mistura foi aquecida a 90°C por 4 hora e, então, resfriada até a temperatura ambiente. EtOAc (20 ml) foi adicionado. A mistura foi lavada com água (3 × 15 ml). O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 128 (34 mg, 73% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. *m/z* = 473 (M+1)

[0525] T97: Composto 128 (33 mg, 0,070 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (0,6 ml), e a solução foi resfriada a 0°C. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (10 mg, 0,035 mmol) em DMF (0,1 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 1 h. Piridina (28 µl, 0,35 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C por 3 h e resfriada à temperatura ambiente. EtOAc (20 ml) foi adicionado. A mistura foi lavada com água (3 × 10 ml). O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. Tolueno (10 ml) foi adicionado, e a mistura foi concentrada para remover a piridina

residual. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de EtOAc em hexanos) para gerar composto T97 (20 mg, 61% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 471$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,73 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,10 (dd, $J = 2,5, 8,6$ Hz, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,47 (m, 6H), 2,94 (dd, $J = 5,8, 16,0$ Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,69 (qd, $J = 6,8, 13,6$ Hz, 1H), 2,25 (dt, $J = 2,0, 12,5$ Hz, 1H), 2,12 (dd, $J = 6,1, 13,7$ Hz, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,82 (tdd, $J = 6,0, 12,6, 18,7$ Hz, 1H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0526] Composto 130: Uma mistura de composto 40 (120 mg, 0,37 mmol), composto 129 (91 mg, 0,55 mmol) e HCl aquoso 12 N (0,05 ml, 0,60 mmol) em EtOH (3 ml) foi aquecido em micro-ondas Biotage a 100°C por 4 h e, então, resfriado até a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50 % de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 130 (70 mg, 42% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 455$ (M+1)

[0527] Composto 131: Uma mistura de composto 130 (70 mg, 0,15 mmol) em MeOH (2 ml) foi tratada com K_2CO_3 (43 mg, 0,31 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com HCl aquoso 1 N e água. Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na_2SO_4 , filtrados e concentrados para gerar o composto 131 (63 mg, 90% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 455$ (M+1).

[0528] T98: Composto 131 (63 mg, 0,14 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (1 ml), e a solução foi resfriada a 0°C. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (20 mg, 0,069 mmol) em DMF (0,4 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 2 h. Piridina (34 μl , 0,42 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C de um dia para o outro e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com HCl aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em CH_2Cl_2) para gerar o composto T98 (26 mg, 41% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 453$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,30 (s, 1H), 9,27 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,83 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J = 1,5, 5,3$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,52

(ddd, $J = 1,3, 7,2, 8,3$ Hz, 1H), 7,44 (dt, $J = 1,2, 7,7$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 5,2, 17,6$ Hz, 1H), 2,92 (ddd, $J = 6,3, 12,0, 17,9$ Hz, 1H), 2,72 (qd, $J = 6,8, 13,5$ Hz, 1H), 2,27 (dt, $J = 1,7, 12,5$ Hz, 1H), 2,15 (dd, $J = 6,1, 13,9$ Hz, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,77 (dq, $J = 5,6, 12,8$ Hz, 1H), 1,40 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0529] Composto 133: A uma suspensão em agitação de composto 3 (2,45 g, 11,17 mmol) em CH_2Cl_2 (100 ml), foram adicionados eterato de brometo de magnésio (7,21 g, 27,92 mmol) e *N,N*-di-isopropiletilamina (8,12 ml, 46,42 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 min, cloridrato de cloreto de nicotinoíla 132 (2,58 g, 14,52 mmol) foi adicionado em porções durante 30 min. A mistura de reação foi agitada por 21 h à temperatura ambiente e, então, lavada com KH_2PO_4 saturado aquoso. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 133 (2,10 g, 58% de rendimento). $m/z = 325$ (M+1).

[0530] Composto 134: Uma mistura de composto 133 (100 mg, 0,31 mmol), composto 129 (76 mg, 0,46 mmol) e HCl aquoso 12 N (0,051 ml, 0,62 mmol) em EtOH (3 ml) foi aquecido em micro-ondas Biotage a 100°C por 4 h e, então, resfriado até a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50 % de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 134 (90 mg, 64% de rendimento) como um sólido laranja. $m/z = 454$ (M+1)

[0531] Composto 135: Uma mistura de composto 134 (90 mg, 0,20 mmol) em MeOH (2 ml) foi tratada com K_2CO_3 (55 mg, 0,40 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com HCl aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 135 (57 mg, 63% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 454$ (M+1).

[0532] T99: Composto 135 (57 mg, 0,13 mmol) foi dissolvido em DMF anidro (1 ml), e a solução foi resfriada a 0°C. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (18 mg, 0,063 mmol) em DMF (0,4 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 2 h. Piridina (34 μl , 0,42 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida a 55°C de um dia

para o outro e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com HCl aquoso 1 N e água. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de acetona em hexanos) para gerar composto T99 (19 mg, 33% de rendimento) como um sólido rosa-pálido. $m/z = 452$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,37 (s, 1H), 9,02 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,67 (dd, $J = 1,7, 4,9$ Hz, 1H), 8,13 (td, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,51 (ddd, $J = 1,3, 7,3, 8,2$ Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,72 (td, $J = 6,7, 13,5$ Hz, 1H), 2,31 (dt, $J = 1,7, 12,4$ Hz, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,78 (tdd, $J = 6,4, 13,2, 19,5$ Hz, 1H), 1,40 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0533] Composto 136: Uma solução de composto 67 (847 mg, 1,72 mmol) em THF (50 ml) foi tratada com HCl aquoso 6,0 N (2,86 ml, 17,16 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 136 (862 mg, rendimento quantitativo) como um óleo viscoso e foi usado sem purificação adicional. $m/z = 449/451$ (M+1).

[0534] Composto 137: Uma solução de composto 136 (862 mg, $\leq 1,72$ mmol) em formato de etila (120 ml, 1,49 mol) foi tratada com metóxido de sódio (5,4 M em MeOH, 3,53 ml, 19,06 mmol) por gotejamento a 0°C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. A fase orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 137 (753 mg, 92% de rendimento). $m/z = 477/479$ (M+1).

[0535] Composto 138: Uma solução de composto 137 (753 mg, 1,58 mmol) em EtOH (15 ml) foi tratada com HCl aquoso 6,0 N (2,61 ml, 15,66 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (164 mg, 2,36 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60°C sob nitrogênio por 22 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 138 (706 mg, 94% de

rendimento) como um óleo viscoso marrom-claro que solidificou gradualmente mediante repouso. O composto 138 foi usado sem purificação adicional. $m/z = 474/476$ (M+1).

[0536] Composto 139: Uma solução de composto 138 (706 mg, 1,49 mmol) em MeOH (20 ml) foi tratada com carbonato de potássio (411 mg, 2,97 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 6 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 saturado aquoso. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 139 (380 mg, 54% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 474/476$ (M+1)

[0537] Composto 140: Uma solução de composto 139 (150 mg, 0,316 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (49,6 mg, 0,173 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina anidra (0,25 ml, 3,10 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre EtOAc e KH_2PO_4 saturado aquoso. A fase orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 140 (133 mg, 89% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 472/474$ (M+1)

[0538] T100: Um vaso de vidro com paredes espessas foi carregado com o composto 140 (133 mg, 0,281 mmol), anilina (0,038 ml, 0,421 mmol), *t*-BuXPhosPd-G3 (22,3 mg, 0,028 mmol), XPhos (26,7 mg, 0,056 mmol), *t*-butóxido de sódio (81 mg, 0,843 mmol) e 1,4-dioxano (4 ml). O vaso foi vedado, e a mistura de reação foi aquecida a 120°C com agitação por 22 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc e filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de EtOAc em hexanos) para gerar produto parcialmente purificado, que foi novamente purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 2% de EtOAc em CH_2Cl_2) para gerar o composto T100 como um vidro

laranja (33 mg, 24% de rendimento). $m/z = 485$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (m, 2H), 7,66 (m, 3H), 7,55 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 0,7$ Hz, 2H), 7,24 (s, 2H), 6,87 (m, 1H), 5,66 (br s, 1H), 2,54 (m, 3H), 2,22 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,11 (dd, $J = 6,5, 13,9$ Hz, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0539] Composto 141: A uma solução de composto 3 (600 mg, 2,74 mmol) em CH_2Cl_2 (30 ml), foi adicionado eterato de brometo de magnésio (1,77 g, 6,85 mmol) e *N,N*-di-isopropiletilamina (1,99 g, 11,42 mmol) sequencialmente à temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 5 min, e cloridrato de cloreto de isonicotinoíla (633 mg, 3,56 mmol) foi adicionado em porções. Após agitação à temperatura ambiente por 22 h, a mistura de reação foi lavada com KH_2PO_4 saturado aquoso, água e salmoura. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 141 (428 mg, 48% de rendimento). $m/z = 325$ (M+1).

[0540] Composto 142: Uma mistura de composto 141 (428 mg, 1,32 mmol), cloridrato de (4-bromofenil)hidrazina (590 mg, 2,64 mmol) em EtOH (10 ml) foi aquecida em sintetizador de micro-ondas Biotage a 120°C por 3 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 saturado aquoso. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 142 (465 mg, 74% de rendimento) como um vidro laranja. $m/z = 475/477$ (M+1).

[0541] Composto 143: Uma solução de composto 142 (459 mg, 0,965 mmol) em MeOH (15 ml) foi tratada com carbonato de potássio (267 mg, 1,93 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 saturado aquoso. O sólido insolúvel foi coletado por filtração e seco para gerar o composto 143 (290 mg, 63% de rendimento) como um sólido laranja. O filtrado foi lavado com KH_2PO_4 aquoso saturado e salmoura. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 2% MeOH em EtOAc) para gerar uma segunda safra de composto 143 (56 mg, 12% de rendimento) como um vidro laranja. $m/z = 475/477$ (M+1).

[0542] Composto 144: Um vaso de vidro com paredes espessas foi carregado com o composto 143 (345 mg, 0,725 mmol), ácido 5-fluoropiridina-3-borônico (153 mg, 1,09 mmol), fosfato de potássio tribásico (462 mg, 2,17 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (42 mg, 0,036 mmol), 1,4-dioxano (4 ml) e DMF (2 ml). O vaso foi purgado com N₂ e vedado. A mistura de reação foi aquecida a 90°C por 22 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc e filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi lavado com KH₂PO₄ aquoso saturado e salmoura. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de MeOH em EtOAc) para gerar o composto 144 (175 mg, 49% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 492$ (M+1).

[0543] T101: Uma solução de composto 144 (137 mg, 0,278 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (44 mg, 0,153 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina anidra (0,22 ml, 2,73 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre EtOAc e KH₂PO₄ saturado aquoso. A fase orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% MeOH em EtOAc) para gerar o composto T101 (115 mg, 84% de rendimento) como um vidro amarelo. $m/z = 490$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,66 (br d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 8,56 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,70 (ddd, $J = 1,9, 2,7, 9,2$ Hz, 1H), 7,65 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,57 (td, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,29 (dt, $J = 2,1, 12,8$ Hz, 1H), 2,21 (dd, $J = 6,5, 13,9$ Hz, 1H), 1,85 (tdd, $J = 6,4, 12,8, 19,1$ Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0544] Composto 145: Uma mistura de composto 133 (284 mg, 0,875 mmol), cloridrato de (4-bromofenil)hidrazina (391 mg, 1,75 mmol) em EtOH (10 ml) foi aquecida em sintetizador de micro-ondas Biotage a 100°C por 4 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ saturado aquoso. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco

com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 145 (349 mg, 84% de rendimento) como um vidro laranja. $m/z = 475/477$ (M+1).

[0545] Composto 146: Uma solução de 145 (448 mg, 0,942 mmol) em MeOH (15 ml) foi tratada com carbonato de potássio (260 mg, 1,88 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc). O produto obtido foi triturado com hexanos. O precipitado foi coletado por filtração e seco a vácuo para gerar o composto 146 (350 mg, 78% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 475/477$ (M+1).

[0546] Composto 147a: Um vaso de micro-ondas foi carregado com o composto 146 (150 mg, 0,315 mmol), 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridazina (104 mg, 0,473 mmol), fosfato de potássio tribásico (200 mg, 0,945 mmol), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (18 mg, 0,016 mmol), 1,4-dioxano (2 ml) e água (1 ml). O vaso foi vedado, e a mistura de reação foi aquecida em sintetizador de micro-ondas Biotage a 120°C por 3 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 10% de MeOH em EtOAc) para gerar o composto 147a (34 mg, 22% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 489$ (M+1).

[0547] T102: Uma solução de composto 147a (34 mg, 0,070 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (10,9 mg, 0,038 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina anidra (0,056 ml, 0,695 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre EtOAc e KH₂PO₄ saturado aquoso. A fase orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de

sílica, eluindo com 10% de MeOH em EtOAc) para gerar o composto T102 (29 mg, 85% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 487$ ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,38 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,97 (m, 1H), 8,60 (dd, $J = 1,7, 4,9$ Hz, 1H), 8,06 (ddd, $J = 1,7, 2,3, 8,0$ Hz, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,60 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 (ddd, $J = 0,9, 4,8, 8,0$ Hz, 1H), 3,00 (ddd, $J = 1,3, 6,3, 15,9$ Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,58 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,30 (dt, $J = 2,0, 12,7$ Hz, 1H), 2,20 (dd, $J = 6,4, 13,8$ Hz, 1H), 1,85 (tdd, $J = 6,3, 12,6$ Hz, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0548] Composto 147b: Um vaso de vidro com paredes espessas foi carregado com o composto 146 (150 mg, 0,315 mmol), ácido 5-fluoropiridina-3-borônico (67 mg, 0,48 mmol), fosfato de potássio tribásico (200 mg, 0,945 mmol), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (18 mg, 0,0157 mmol), 1,4-dioxano (2 ml) e DMF (1 ml). O vaso foi vedado, e a mistura de reação foi aquecida a 90°C por 22 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc e filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi lavado com KH_2PO_4 aquoso saturado e salmoura. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 3% de MeOH em EtOAc) para gerar o composto 147b (86 mg, 56% de rendimento) como um vidro. $m/z = 492$ ($M+1$).

[0549] T103: Uma solução de composto 147b (86 mg, 0,174 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (27,3 mg, 0,095 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina anidra (0,14 ml, 1,74 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre EtOAc e KH_2PO_4 saturado aquoso. A fase orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto T103 (82 mg, 96% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 490$ ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,60 (dd, $J = 1,7, 4,8$ Hz, 1H), 8,56 (dd, $J = 0,4, 2,7$ Hz, 1H), 8,07 (ddd, $J = 1,7, 2,3, 8,0$ Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,36 (ddd, $J = 0,9, 4,8, 7,9$ Hz, 1H), 3,00 (ddd, $J = 1,3, 6,2, 16,0$ Hz, 1H), 2,91

(m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,30 (dt, $J = 2,1, 12,6$ Hz, 1H), 2,20 (dd, $J = 6,3, 13,8$ Hz, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0550] Composto 148: A uma solução de composto 3 (1,0 g, 4,56 mmol) em CH_2Cl_2 (100 ml), foi adicionado eterato de brometo de magnésio (2,94 g, 11,39 mmol) e *N,N*-di-isopropiletilamina (2,34 ml, 13,40 mmol) sequencialmente à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 min, e, então, cloreto de 3-fluorobenzoíla (0,72 ml, 5,93 mmol) foi adicionado por gotejamento. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 22 h e, então, lavada com KH_2PO_4 saturado aquoso, água e *salmoura. O extrato orgânico foi seco em Na_2SO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 148 (1,96 g, rendimento quantitativo) como um óleo vermelho-escuro, que foi usado sem purificação adicional. $m/z = 342$ ($M+1$).

[0551] Composto 149: Uma mistura de composto 148 (716 mg, 2,11 mmol), cloridrato de 4-hidrazinoquinolina (871 mg, 4,47 mmol) em EtOH (10 ml) foi aquecida em micro-ondas Biotage a 100°C por 2 h e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 149 (540 mg, 55%) como um vidro amarelo. $m/z = 465$ ($M+1$).

[0552] Composto 150: Uma solução de 145 (534 mg, 1,15 mmol) em MeOH (20 ml) foi tratada com carbonato de potássio (318 mg, 2,30 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 150 (488 mg, 91% de rendimento) como um vidro amarelo. $m/z = 465$ ($M+1$).

[0553] T104: Uma solução de composto 150 (487 mg, 1,04 mmol) em DMF anidro (6 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (164 mg, 0,572 mmol) em DMF anidro (2 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina anidra (0,84 ml, 10,39 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada à

temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com KH_2PO_4 saturado aquoso, água e salmoura. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto T104 (326 mg, 68% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 463$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,17 (br s, 1H), 8,30 (td, $J = 0,9, 8,4$ Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,53 (td, $J = 1,3, 7,8$ Hz, 1H), 7,46 (ddd, $J = 1,7, 2,7, 10,2$ Hz, 1H), 7,39 (dt, $J = 5,9, 8,0$ Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,06 (ddt, $J = 1,0, 2,6, 8,4$ Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,34 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H), 2,21 (dd, $J = 6,1, 14,1$ Hz, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0554] Composto 152: A uma mistura em agitação de composto 3 (500 mg, 2,28 mmol) e eterato de brometo de magnésio (1,47 g, 5,70 mmol) em CH_2Cl_2 (20 ml) à temperatura ambiente, foi adicionada por gotejamento *N,N*-di-isopropiletilamina (1,13 ml, 6,49 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 min, e, então, uma solução de composto 151 (1,05 g, 3,42 mmol) em CH_2Cl_2 (20 ml) foi adicionada por gotejamento. Após agitação à temperatura ambiente por 23 h, a mistura de reação foi lavada com KH_2PO_4 saturado aquoso. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 18% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto parcialmente purificado 152 (412 mg, 53% de rendimento), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 342$ (M+1).

[0555] Composto 153: Num frasco de micro-ondas vedável, uma mistura de composto 152 (1,29 g, 3,78 mmol) e cloridrato de (4-bromofenil)hidrazina (1,69 g, 7,56 mmol) em EtOH (15 ml) foi purgada com N_2 . O frasco foi vedado e aquecido num sintetizador de micro-ondas Biotage a 120°C por 10 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO_3 saturado aquoso (50 ml) e EtOAc (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco em MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc em hexanos) para gerar produto parcialmente purificado e foi purificado novamente por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc/ CH_2Cl_2 /hexanos a 1/20/20) para gerar o

composto 153 (0,62 g, 33% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. m/z = 492 e 494 ($M+1$).

[0556] Composto 154: Uma mistura de composto 153 (0,62 g, 1,26 mmol) e K_2CO_3 (0,87 g, 6,29 mmol) em MeOH (20 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 saturado aquoso (50 ml) e EtOAc (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco em $MgSO_4$, filtrado e concentrado. O produto foi triturado com Et_2O , filtrado e seco a vácuo para gerar o composto 154 (0,35 g, 56% de rendimento) como um sólido branco-sujo. m/z = 492 e 494 ($M+1$).

[0557] Composto 155: Um vaso de vidro com paredes espessas foi carregado com o composto 154 (200 mg, 0,406 mmol), fosfato de potássio trifásico (258 mg, 1,21 mmol), tetrakis(trifenil-fosfina)paládio(0) (23 mg, 0,020 mmol), ácido 5-fluoropiridina-3-borônico (85 mg, 0,60 mmol), 1,4-dioxano (2 ml) e DMF (1 ml). O vaso foi vedado, e a mistura de reação foi aquecida a 90°C por 23 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc e filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi lavado com KH_2PO_4 aquoso saturado e salmoura. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 60% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 155 (77 mg, 37% de rendimento) como um vidro amarelo. m/z = 509 ($M+1$)

[0558] T105: Uma solução de composto 155 (77 mg, 0,15 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (23,7 mg, 0,083 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina anidra (0,12 ml, 1,48 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre EtOAc e KH_2PO_4 saturado aquoso. A fase orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar produto parcialmente purificado e foi purificado novamente por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em CH_2Cl_2) para gerar o composto T105 (39 mg, 51% de

rendimento) como um sólido laranja. $m/z = 507$ ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,67 (m, 6H), 7,11 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,57 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,28 (dt, $J = 2,0, 12,7$ Hz, 1H), 2,17 (dd, $J = 6,3, 13,9$ Hz, 1H), 1,83 (tdd, $J = 6,3, 12,7, 19,1$ Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0559] Composto 156a: Num frasco de micro-ondas vedável, uma mistura de composto 152 (1,32 g, 3,87 mmol) e cloridrato de (4-cianofenil)hidrazina (1,34 g, 7,90 mmol) em EtOH (15 ml) foi purgada com N_2 . O frasco foi vedado e aquecido num sintetizador de micro-ondas Biotage a 120°C por 10 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO_3 saturado aquoso (50 ml) e EtOAc (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com NaCl saturado aquoso (50 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 156a (0,98 g, 58% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 439$ ($M+1$).

[0560] Composto 157a: O composto 156a (0,58 g, 1,32 mmol) foi misturado em 50% de H_2SO_4 aquoso (10 ml) e aquecido a 130°C por 2 h. A mistura foi resfriada até 0°C , diluída com água (20 ml) e neutralizada com NaHCO_3 (sólido) até pH 5. O sólido precipitado foi coletado por filtração e seco a vácuo para gerar o composto 157a (0,59 g, 98% de rendimento). $m/z = 458$ ($M+1$).

[0561] Composto 158a: O composto 157a (0,25 g, 0,55 mmol) em CH_2Cl_2 (10 ml) foi resfriado até 0°C . Cloreto de oxalila (0,35 g, 2,76 mmol) e 1 gota de DMF foram adicionados. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 2 h e concentrada para gerar o cloreto de ácido. O cloreto de ácido foi dissolvido em CH_2Cl_2 (5 ml). A solução foi adicionada a uma solução de *N*-hidroxiacetamidina (65 mg, 0,88 mmol) e Et_3N (0,7 g, 6,93 mmol) em CH_2Cl_2 (10 ml) a 0°C . A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com NaHCO_3 aquoso saturado e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 158a (0,19 g, 68% de rendimento) como um sólido. $m/z = 514$ ($M+1$).

[0562] Composto 159a: O composto 158a (0,19 g, 0,37 mmol) em 1,4-dioxano

(5 ml) foi tratado com anidrido propilfosfônico (50% em peso em EtOAc, 0,5 g, 0,78 mmol). A mistura foi aquecida a 90°C por 16 h e, então, resfriada e concentrada. O resíduo foi diluído com NaHCO₃ aquoso saturado e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 159a (0,17 g, 92% de rendimento) como um sólido. $m/z = 496$ (M+1).

[0563] Composto 160a: O composto 159a (0,17 g, 0,34 mmol) em MeOH (10 ml) foi tratado com K₂CO₃ (240 mg, 1,74 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi neutralizado por adição de KH₂PO₄ aquoso saturado e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 160a (90 mg, 53% de rendimento) como um sólido. $m/z = 496$ (M+1).

[0564] T106: O composto 160a (90 mg, 0,18 mmol) foi absorvido em DMF seco (2 ml) e foi resfriado até 0°C. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (30 mg, 0,10 mmol) em DMF (1 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 2 h e, então, piridina (2 ml, 24,7 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T106 (28 mg, 31% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 494$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (m, 2H), 7,70 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 2,95 (dd, $J = 6,1, 16,3$ Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,26 (dt, $J = 2,0, 12,7$ Hz, 1H), 2,17 (dd, $J = 6,6, 14,0$ Hz, 1H), 1,83 (tdd, $J = 6,5, 12,8, 19,2$ Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0565] Composto 156b: Num frasco de micro-ondas vedável, uma mistura de composto 133 (1,17 g, 3,61 mmol) e cloridrato de (4-cianofenil)hidrazina (1,22 g, 7,19 mmol) em EtOH (10 ml) foi purgada com N₂. O frasco foi vedado e aquecido num sintetizador de micro-ondas Biotage a 120°C por 10 h. A mistura foi resfriada até a

temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO_3 saturado aquoso (50 ml) e EtOAc (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com NaCl saturado aquoso (50 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 2% MeOH em CHCl_3) para gerar o composto 156b (1,24 g, 82% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 422$ (M+1).

[0566] Composto 157b: O composto 156b (0,56 g, 1,33 mmol) foi misturado em 50% de H_2SO_4 aquoso (10 ml) e aquecido a 130°C por 2 h. A mistura foi resfriada até 0°C , diluída com água (20 ml) e neutralizada com NaHCO_3 (sólido) até pH 5. O sólido precipitado foi coletado por filtração e seco *a vácuo* para gerar o composto 157b (0,57 g, 97% de rendimento). $m/z = 441$ (M+1).

[0567] Composto 158b: O composto 157a (0,31 g, 0,70 mmol) em CH_2Cl_2 (15 ml) foi resfriado até 0°C . Cloreto de oxalila (0,45 g, 3,54 mmol) e 1 gota de DMF foram adicionados. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 2 h e concentrada para gerar o cloreto de ácido. O cloreto de ácido foi dissolvido em CH_2Cl_2 (5 ml). A solução foi adicionada a uma solução de *N*-hidroxiacetamida (80 mg, 1,08 mmol) e Et_3N (0,85 g, 8,42 mmol) em CH_2Cl_2 (10 ml) a 0°C . A mistura de reação foi agitada à rt por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com NaHCO_3 aquoso saturado e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 158b (0,2 g, 57% de rendimento) como um sólido. $m/z = 497$ (M+1).

[0568] Composto 159b: O composto 158b (0,2 g, 0,40 mmol) em 1,4-dioxano (5 ml) foi tratado com anidrido propilfosfônico (50% em peso em EtOAc, 515 mg, 0,81 mmol). A mistura foi aquecida a 90°C por 16 h e, então, resfriada e concentrada. O resíduo foi diluído com NaHCO_3 aquoso saturado e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 159b (0,1 g, 52% de rendimento) como um sólido. $m/z = 479$ (M+1).

[0569] Composto 160b: O composto 159b (0,1 g, 0,21 mmol) em MeOH (10 ml) foi tratado com K_2CO_3 (145 mg, 1,05 mmol). A mistura de reação foi agitada à

temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi neutralizado por adição de KH_2PO_4 aquoso saturado e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 160b (95 mg, 95% de rendimento) como um sólido. $m/z = 479$ (M+1).

[0570] T107: O composto 160b (95 mg, 0,20 mmol) foi absorvido em DMF seco (2 ml) e foi resfriado até 0°C. Uma solução de bromo (35 mg, 0,22 mmol) em CH_2Cl_2 (1 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 2 h e, então, piridina (2 ml, 24,7 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T107 (68 mg, 72% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 477$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (m, 1H), 8,60 (dd, $J = 1,7, 4,9$ Hz, 1H), 8,38 (m, 2H), 8,06 (td, $J = 2,0, 7,9$ Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (ddd, $J = 0,9, 4,8, 8,0$ Hz, 1H), 3,00 (ddd, $J = 1,2, 6,2, 16,1$ Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,28 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,19 (dd, $J = 6,5, 13,9$ Hz, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0571] Composto 161: O composto 3 (1 g, 4,56 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (75 ml). Eterato de brometo de magnésio (3 g, 11,62 mmol) e *N,N*-di-isopropiletilamina (2,5 ml, 14,35 mmol) foram adicionados à temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 5 min, e, então, 2-cloro-2-oxoacetato de etila (0,8 g, 5,86 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 dias e, então, bruscamente arrefecida com KH_2PO_4 saturado aquoso (75 ml). A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram lavados com água e salmoura, seco com Mg_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 161 (1,12 g, 77% de rendimento) como um óleo. $m/z = 320$ (M+1).

[0572] Composto 162: Composto 161 (1,12 g, 3,53 mmol) e cloridrato de 4-bromofenil-hidrazina (1,1 g, 4,96 mmol) em EtOH (20 ml) foram aquecidos a 120°C

num sintetizador de micro-ondas Biotage por 90 min. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO_3 aquoso e EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 162 (0,85 g, 52% de rendimento) como um óleo. $m/z = 470$ e 472 ($M+1$).

[0573] Composto 163: O composto 162 (1,2 g, 2,55 mmol) foi misturado em 50% de H_2SO_4 aquoso (10 ml) e aquecido a 130°C por 2 h. A mistura foi resfriada até 0°C , diluída com água (10 ml) e neutralizada com NaHCO_3 (sólido) até pH 5. O sólido precipitado foi coletado por filtração e seco a vácuo para gerar o composto 163 (0,92 g, 82% de rendimento). $m/z = 442$ e 444 ($M+1$).

[0574] Composto 164: O composto 163 (0,92 g, 2,08 mmol) em CH_2Cl_2 (15 ml) foi resfriado até 0°C . Cloreto de oxalila (1,3 g, 10,23 mmol) e 3 gotas de DMF foram adicionados. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 3 h e concentrada para gerar o cloreto de ácido. O cloreto de ácido foi dissolvido em CH_2Cl_2 (5 ml). A solução foi adicionada a uma solução de *N*-hidroxiacetamidina (230 mg, 3,1 mmol) e Et_3N (1,5 g, 14,85 mmol) em CH_2Cl_2 (15 ml) a 0°C . A mistura de reação foi agitada à rt por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com NaHCO_3 aquoso saturado e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 164 (0,67 g, 64% de rendimento) como um sólido. $m/z = 498/500$ ($M+1$).

[0575] Composto 165: O composto 164 (0,67 g, 1,34 mmol) em 1,4-dioxano (10 ml) foi tratado com anidrido propilfosfônico (50% em peso em EtOAc, 1,8 g, 2,82 mmol). A mistura foi aquecida a 90°C por 16 h e, então, resfriada e concentrada. O resíduo foi diluído com NaHCO_3 aquoso saturado e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 165 (0,52 g, 80% de rendimento) como um sólido. $m/z = 480/482$ ($M+1$).

[0576] Composto 166: O composto 165 (0,52 g, 1,08 mmol) em MeOH (15 ml) foi tratado com K_2CO_3 (0,75 g, 5,43 mmol). A mistura de reação foi agitada à

temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi neutralizado por adição de KH_2PO_4 aquoso saturado e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 166 (0,5 g, 96% de rendimento) como um sólido. $m/z = 480/482$ ($M+1$).

[0577] Composto 167a: O composto 166 (250 mg, 0,52 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (3 ml) e DMF (1 ml). K_3PO_4 (350 mg, 1,65 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (50 mg, 0,043 mmol) e 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridazina (175 mg, 0,79 mmol) foram adicionados. A mistura foi borbulhada com N_2 por 10 min e, então, aquecida a 90°C por 16 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 5% de MeOH em CHCl_3) para gerar o composto 167a (40 mg, 16% de rendimento) como um sólido. $m/z = 494$ ($M+1$).

[0578] T108: O composto 167a (40 mg, 0,081 mmol) foi absorvido em DMF seco (2 ml) e foi resfriado até 0°C . Uma solução de bromo (15 mg, 0,094 mmol) em CH_2Cl_2 (1 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 2 h e, então, piridina (2 ml, 24,7 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 5% de MeOH em CHCl_3) para gerar o composto T108 (18 mg, 45% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 492$ ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,60 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,25 (dd, $J = 5,9, 17,4$ Hz, 1H), 2,91 (ddd, $J = 6,9, 11,8, 17,9$ Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,86 (tdd, $J = 6,3, 12,9, 18,9$ Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0579] Composto 167b: O composto 166 (250 mg, 0,52 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (2,7 ml) e DMF (1,3 ml). K_3PO_4 (350 mg, 1,65 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) (50 mg, 0,043 mmol) e ácido piridin-3-ilborônico (115 mg, 0,93 mmol) foram adicionados. A mistura foi borbulhada com N_2 por 10 min e,

então, aquecida a 90°C por 16 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 167b (105 mg, 42 % de rendimento) como um sólido. $m/z = 479$ (M+1).

[0580] T109: O composto 167b (105 mg, 0,22 mmol) foi absorvido em DMF seco (2 ml) e foi resfriado até 0°C. Uma solução de bromo (38 mg, 0,24 mmol) em CH₂Cl₂ (1 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 2 h e, então, piridina (2 ml, 24,7 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T109 (35 mg, 33% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 477$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,94 (dd, $J = 0,9, 2,4$ Hz, 1H), 8,69 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz, 1H), 7,97 (ddd, $J = 1,6, 2,4, 7,9$ Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (ddd, $J = 0,9, 4,8, 7,9$ Hz, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,91 (ddd, $J = 6,9, 11,8, 17,9$ Hz, 1H), 2,57 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,28 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,20 (dd, $J = 7,2, 13,9$ Hz, 1H), 1,85 (tdd, $J = 6,2, 12,7, 18,8$ Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0581] Composto 168: O composto 163 (0,46 g, 1,04 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (15 ml) e resfriado até 0°C. Cloreto de oxalila (0,66 g, 5,20 mmol) e 3 gotas de DMF foram adicionados. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 3 h e, então, concentrada para gerar o cloreto de ácido bruto. O cloreto de ácido bruto foi dissolvido em CH₂Cl₂ (5 ml) e adicionado a uma solução de amônia (30% em água, 625 mg, 11,03 mmol) em THF (25 ml) a 0°C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com NaHCO₃ aquoso saturado e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 168 (0,46 g, rendimento quantitativo) como um sólido. $m/z = 441$ e 443 (M+1).

[0582] Composto 169: O composto 168 (0,21 g, 0,48 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (5 ml). Et₃N (250 mg, 2,48 mmol) e anidrido trifluoroacético (350 mg, 1,67 mmol) foram adicionados à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura

ambiente por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com NaHCO_3 aquoso e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 169 (0,1 g, 50% de rendimento) como um sólido. $m/z = 423$ e 425 ($M+1$).

[0583] Composto 170: O composto 169 (0,82 g, 1,94 mmol) foi absorvido em EtOH (15 ml). Hidroxilamina (50% em água, 0,4 g, 6,06 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada a 50°C de um dia para o outro e, então, concentrada. O produto bruto foi dissolvido em 1,4-dioxano (25 ml). Dimetilacetamida dimetilacetal (1,2 g, 9,01 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 170 (450 mg, 48% de rendimento) como um sólido. $m/z = 480/482$ ($M+1$).

[0584] Composto 171: O composto 170 (0,45 g, 0,93 mmol) em MeOH (10 ml) foi tratado com K_2CO_3 (0,65 g, 4,71 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi neutralizado por adição de KH_2PO_4 aquoso saturado e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 171 (330 mg, 73% de rendimento) como um sólido. $m/z = 480/482$ ($M+1$).

[0585] Composto 172: O composto 171 (330 mg, 0,68 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (3,3 ml) e DMF (1,7 ml). K_3PO_4 (350 mg, 1,65 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (50 mg, 0,068 mmol) e 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridazina (230 mg, 1,04 mmol) foram adicionados. A mistura foi borbulhada com N_2 por 10 min e, então, aquecida a 90°C por 16 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 5% de MeOH em CHCl_3) para gerar o composto 172 (135 mg, 40% de rendimento) como uma espuma. $m/z = 494$ ($M+1$).

[0586] T110: O composto 172 (135 mg, 0,27 mmol) foi absorvido em DMF seco (2 ml) e foi resfriado até 0°C . Uma solução de bromo (45 mg, 0,28 mmol) em CH_2Cl_2 (1 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 2 h e, então, piridina (2

ml, 24,7 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 5% de MeOH em CHCl₃) para gerar o composto T110 (45 mg, 33% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 492$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,60 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 3,17 (dd, $J = 6,0, 17,3$ Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,57 (qd, $J = 6,7, 13,2$ Hz, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,19 (dd, $J = 6,9, 13,8$ Hz, 1H), 1,86 (tdd, $J = 6,0, 12,8, 19,6$ Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0587] Composto 173: O composto 64 (2,841 g, 10,67 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (140 ml) e resfriado até -78°C. Ozônio foi borbulhado através da mistura de reação até o composto 64 ter sido completamente consumido. Oxigênio foi borbulhado através da reação por 10 min, e, então, sulfeto de dimetila (3,92 ml, 53,33 mmol) foi adicionado. O banho frio foi removido, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 h. A mistura foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de EtOAc em hexanos) para gerar 173 (2,32 g, 86% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 253$ (M+1)

[0588] Composto 174: Uma solução de composto 173 (1,52 g, 6,03 mmol), 5-amino-2-metil-2H-tetrazol (0,76 g, 7,67 mmol), e ácido *p*-toluenossulfônico monohidratado (0,11 g, 0,58 mmol) em benzeno (50 ml) foi refluxada com aparelho Dean-Stark sob N₂ de um dia para o outro. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc e lavada com NaHCO₃, aquoso saturado, KH₂PO₄ aquoso saturado e salmoura sequencialmente. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 174 (1,15 g, 57% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 334$ (M+1).

[0589] Composto 175: O composto 174 (1,54 g, 4,62 mmol) foi dissolvido em EtOH (50 ml). Acetato de amônio (2,7 g, 35,03 mmol) e benzaldeído (0,70 ml, 6,89 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a 80° C sob N₂ por 24 h. Uma quantidade adicional de benzaldeído (0,70 ml, 6,89 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 80°C por mais 48 h. Após resfriada até a temperatura ambiente,

a mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi particionado entre 10% de solução aquosa de NH_4OH (100 ml) e CHCl_3 (100 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 175 (1,40 g, 72% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 421$ (M+1).

[0590] Composto 176: Uma solução de composto 175 (1,40 g, 3,34 mmol) e HCl 3 N aquoso (12 ml, 36 mmol) em MeOH (25 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi resfriado e basificado com 10% de NH_4OH aquoso até pH 9 a 10. A mistura foi extraída com CHCl_3 (2 × 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com MgSO_4 , filtrados e concentrados para gerar o composto 176 (1,38 g, rendimento quantitativo) como um sólido amarelo-claro e foi usado na etapa seguinte sem purificação. $m/z = 377$ (M+1).

[0591] Composto 177: A uma solução em agitação de composto 176 (1,38 g, $\leq 3,34$ mmol) e formato de etila (26 ml, 319 mmol) em benzeno (25 ml), metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 3,1 ml, 16,5 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente sob N_2 . A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 saturado aquoso (100 ml) e EtOAc (100 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 177 (1,51 g, rendimento quantitativo) como um óleo amarelo e foi usado na reação seguinte sem purificação. $m/z = 405$ (M+1).

[0592] Composto 178: Uma solução em agitação de composto 177 (1,51 g, $\leq 3,34$ mmol), ácido acético (1,9 ml, 33,2 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (0,35 g, 5,04 mmol) em EtOH (50 ml) foi agitada a 60°C sob N_2 por 4 h e, então, à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi resfriado e basificado com NaHCO_3 saturado aquoso (100 ml). A mistura foi extraída com CHCl_3 (100 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 178 (1,46 g, rendimento quantitativo) como um sólido amarelo e foi usado na reação seguinte sem purificação. $m/z = 402$ (M+1).

[0593] Composto 179: A uma solução em agitação de composto 178 (1,46 g, $\leq 3,34$ mmol) em MeOH (50 ml), metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 3,1 ml,

16,5 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente sob N₂. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ saturado aquoso (100 ml) e CHCl₃ (100 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 100% de EtOAc) para gerar o composto 179 (1,08 g, 81% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 402$ (M+1).

[0594] T111: A uma solução em agitação de composto 179 (1,08 g, 2,69 mmol) em DMF (10 ml), foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (0,38 g, 1,33 mmol) em DMF (5 ml) a 0°C sob N₂. A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (2,2 ml, 27,2 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO₃ saturado aquoso (50 ml) e CHCl₃ (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T111 (0,45 g, 42% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 400$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 4,36 (s, 3H), 2,62 (m, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0595] Composto 180: Uma mistura de composto 173 (2,4 g, 9,51 mmol) foi dissolvido em benzeno (125 ml). Anilina (1,1 g, 11,81 mmol) e ácido *p*-toluenossulfônico mono-hidratado (300 mg, 1,58 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi refluxada por 2 dias e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e, o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 180 (2,35 g, 75% de rendimento) como um óleo. m/z 328 (M+1).

[0596] Composto 181: O composto 180 (2,35 g, 7,18 mmol) foi dissolvido em EtOH (15 ml). Formaldeído (37% em peso in água, 3 g, 36,99 mmol) e acetato de amônio (5,5 g, 71,38 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada por 2 dias à temperatura ambiente e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com NaHCO₃ aquoso. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica,

eluindo com 0% a 10% de MeOH em EtOAc) para gerar o composto 181 (2,3 g, 95% de rendimento) como um óleo. $m/z = 339$ (M+1).

[0597] Composto 182: O composto 181 (1,94 g, 5,75 mmol) foi dissolvido em MeCN seco (10 ml), e a solução foi resfriada até 0°C. *N*-Bromossuccinimida (1,2 g, 6,74 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada a 0°C por 1 h e à temperatura ambiente por 16 h. A mistura de reação foi concentrado, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 35% de EtOAc em hexano) para gerar o composto 182 (1,7 g, 71% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 417/419$ (M+1).

[0598] Composto 183: Uma mistura de composto 182 (730 mg, 1,75 mmol), ácido piridin-4-ilborônico (430 mg, 3,50 mmol), K_2CO_3 (730 mg, 5,29 mmol) e $Pd(dppf)Cl_2$ (130 mg, 0,18 mmol) em 1,4-dioxano (8 ml) e DMF (2 ml) foi borbulhada com N_2 por 10 min. A mistura de reação foi agitada a 100°C por 16 h e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e, o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 10% MeOH em EtOAc) para gerar o composto 183 (560 mg, 77% de rendimento) como um sólido. $m/z = 416$ (M+1).

[0599] Composto 184: O composto 183 (560 mg, 1,35 mmol) foi dissolvido em THF (10 ml) e HCl aquoso 3 N (5 ml, 15 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e então concentrada. O resíduo foi neutralizado com $NaHCO_3$ saturado aquoso, e a mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com água; seco com $MgSO_4$, filtrado e concentrado para gerar o composto 184 (500 mg, rendimento quantitativo) como um sólido. $m/z = 372$ (M+1).

[0600] Composto 185: Uma mistura de composto 184 (500 mg, 1,35 mmol) em formato de etila (15 ml, 186,5 mmol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 950 mg, 5,28 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, neutralizada com KH_2PO_4 aquoso. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com $MgSO_4$, filtrado e concentrado para gerar o composto 185 (525 mg, 98% de rendimento) como um sólido. $m/z = 400$ (M+1).

[0601] Composto 186: O composto 185 (525 mg, 1,32 mmol) foi dissolvido em

EtOH (10 ml). Cloridrato de hidroxilamina (190 mg, 2,73 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 50°C de um dia para o outro, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com NaHCO₃ aquoso. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 186 (485 mg, 93% de rendimento). $m/z = 397$ (M+1).

[0602] Composto 187: O composto 186 (485 mg, 1,22 mmol) foi dissolvido em THF (5 ml) e tratado com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 1 g, 5,55 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, neutralizada por adição de KH₂PO₄ aquoso saturado. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 187 (400 mg, 82% de rendimento) como um óleo. $m/z = 397$ (M+1).

[0603] T112: O composto 187 (400 mg, 1,01 mmol) foi absorvido em DMF seco (4 ml) e foi resfriado até 0°C. Uma solução de bromo (180 mg, 1,13 mmol) em CH₂Cl₂ (1 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 2 h e, então, piridina (2 ml, 24,7 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 50°C por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 5% de MeOH em EtOAc) para gerar o composto T112 (95 mg, 24% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 395$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (s, 1H), 8,46 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,22 (m, 4H), 2,59 (td, $J = 6,7$, 13,4 Hz, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0604] Composto 188: Uma mistura de composto 182 (530 mg, 1,27 mmol), éster pinacólico de ácido 1-ciclo-hexen-1-il-borônico (400 mg, 1,92 mmol), K₂CO₃ (525 mg, 3,80 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (95 mg, 0,13 mmol) em 1,4-dioxano (8 ml) e DMF (2 ml) foi borbulhada com N₂ por 10 min. A mistura de reação foi agitada a 100°C por 16 h e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e, o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 188 (300 mg, 57% de rendimento) como um óleo. $m/z = 419$ (M+1).

[0605] Composto 189: O composto 188 (300 mg, 0,72 mmol) foi dissolvido em THF (4 ml) e HCl aquoso 3 N (2 ml, 6 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada de

um dia para o outro à temperatura ambiente e então concentrada. O resíduo foi neutralizado com NaHCO_3 sat. aq., e a mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com água; seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 189 (260 mg, 97% de rendimento) como um sólido. $m/z = 375$ (M+1).

[0606] Composto 190: Uma mistura de composto 189 (260 mg, 0,69 mmol) e 10% de Pd/C (35 mg) em EtOAc (15 ml) foi hidrogenada sob um balão de hidrogênio à temperatura ambiente por 16 h. A mistura de reação foi filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi concentrado para gerar o composto 190 (230 mg, 88% de rendimento). $m/z = 377$ (M+1).

[0607] Composto 191: Uma mistura de composto 190 (230 mg, 0,61 mmol) em formato de etila (15 ml, 186,5 mmol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 500 mg, 2,78 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, neutralizada com KH_2PO_4 aquoso. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 191 (220 mg, 89% de rendimento) como um sólido. $m/z = 405$ (M+1).

[0608] Composto 192: O composto 191 (220 mg, 0,54 mmol) foi dissolvido em EtOH (10 ml). Cloridrato de hidroxilamina (80 mg, 1,15 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 50°C de um dia para o outro, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com NaHCO_3 aquoso. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 192 (200 mg, 92% de rendimento) como um sólido. $m/z = 402$ (M+1).

[0609] Composto 193: O composto 192 (200 mg, 0,50 mmol) foi dissolvido em THF (5 ml) e tratado com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 360 mg, 2,00 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, neutralizada por adição de KH_2PO_4 aquoso saturado. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 193 (195 mg, 97% de rendimento) como um sólido. $m/z = 402$ (M+1).

[0610] T113: O composto 193 (195 mg, 0,48 mmol) foi absorvido em DMF seco (2 ml) e foi resfriado até 0°C. Uma solução de bromo (86 mg, 0,54 mmol) em CH_2Cl_2 (1 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C por 2 h e, então, piridina (2

ml, 24,7 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 50°C por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T113 (40 mg, 21% de rendimento) como um sólido. $m/z = 400$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,63 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 2,54 (qd, $J = 6,8, 13,5$ Hz, 1H), 2,44 (tt, $J = 3,6, 11,5$ Hz, 1H), 2,36 (dd, $J = 6,4, 11,0$ Hz, 1H), 2,29 (ddd, $J = 1,5, 6,4, 16,4$ Hz, 1H), 2,09 (dt, $J = 2,2, 12,8$ Hz, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,69 (m, 7H), 1,45 (s, 3H), 1,27 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,25 (m, 4H).

[0611] Composto 195a: Uma solução de composto 194 (400 mg, 1,23 mmol), 4-clorofenil-hidrazina (347 mg, 2,43 mmol) e ácido acético glacial (2 gotas) em EtOH (20 ml) foi aquecida a 80°C por 43 h. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi dividido entre EtOAc e NaHCO_3 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 3% de EtOAc em CH_2Cl_2). O produto obtido foi dissolvido em CH_2Cl_2 (10 ml) e tratado com óxido de manganês (IV) (88%, 940 mg, 9,52 mmol). A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio à temperatura ambiente por 15 h e filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi concentrado para gerar o composto 195a (108 mg, 20% de rendimento) como um vidro marrom que foi usado sem purificação adicional. $m/z = 449$ (M+1).

[0612] Composto 196a: Uma solução de composto 195a (107 mg, 0,238 mmol) em THF (10 ml) foi tratada com HCl aquoso 3,0 N (0,79 ml, 2,37 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 17 h e, então, aquecida a 50°C por 5 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada. O resíduo foi neutralizado com NaHCO_3 aquoso saturado e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 196a (94 mg, 98% de rendimento) como um vidro laranja e foi usado sem purificação adicional. $m/z = 405$ (M+1).

[0613] Composto 197a: Uma mistura de composto 196a (93 mg, 0,230 mmol) em formato de etila (5 ml, 62 mmol) foi resfriada até 0°C e tratada com metóxido de sódio (5,4 M em MeOH, 0,42 ml, 2,27 mmol) por gotejamento. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 h e, então, resfriada a 0°C. A mistura foi tratada com HCl aquoso 6,0 N (0,43 ml, 2,58 mmol) para ajustar o pH até aproximadamente

2. EtOH (15 ml) e cloridrato de hidroxilamina (24 mg, 0,345 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a 55°C por 5,5 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados para gerar o composto 197a (129 mg, rendimento quantitativo) como um vidro laranja que foi usado sem purificação adicional. $m/z = 430$ (M+1).

[0614] Composto 198a: Uma mistura de composto 197a (98 mg, 0,228 mmol) e carbonato de potássio (83 mg, 0,60 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 24 h. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 198a (29 mg, 30% de rendimento) como um vidro amarelo. $m/z = 430$ (M+1).

[0615] T114: Uma solução de composto 198a (29 mg, 0,067 mmol) em DMF anidro (2 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (10,6 mg, 0,037 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 50 minutos e, então, piridina anidra (0,054 ml, 0,67 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T114 (25 mg, 86% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 428$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 7,17 (m, 4H), 2,77 (ddd, $J = 1,3, 6,5, 16,4$ Hz, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,07 (dd, $J = 7,0, 13,9$ Hz, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0616] Composto 195b: Uma solução de composto 194 (200 mg, 0,612 mmol), fenil-hidrazina (0,12 ml, 1,22 mmol) e ácido acético glacial (2 gotas) em EtOH (3 ml) foi aquecida num sintetizador de micro-ondas Biotage a 150°C por 2 h. A mistura de

reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 10% de EtOAc em hexanos). O produto obtido foi dissolvido em CH_2Cl_2 (10 ml) e tratado com óxido de manganês (IV) (88%, 471 mg, 4,77 mmol). A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio à temperatura ambiente por 40 h e, então, filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 195b (85 mg, 34% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 415$ ($M+1$).

[0617] Composto 196b: Uma solução de composto 195b (85 mg, 0,205 mmol) em THF (10 ml) foi tratada com HCl aquoso 3,0 N (0,68 ml, 2,05 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 20 h e, então, aquecida a 50°C por 5 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada. O resíduo foi neutralizado com NaHCO_3 aquoso saturado e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado para gerar composto 196b (76 mg, rendimento quantitativo) como um vidro amarelo e foi usado sem purificação adicional. $m/z = 371$ ($M+1$).

[0618] Composto 197b: Uma mistura de composto 196b (76 mg, 0,205 mmol) em formato de etila (10 ml, 124 mmol) foi resfriada até 0°C e tratada com metóxido de sódio (5,4 M em MeOH, 0,38 ml, 2,05 mmol) por gotejamento. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 h e, então, resfriada a 0°C. A mistura foi tratada com HCl aquoso 6,0 N (0,38 ml, 2,28 mmol) para ajustar o pH até aproximadamente 2. EtOH (13 ml) e cloridrato de hidroxilamina (21 mg, 0,302 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a 55°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO_3 aquoso saturado. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na_2SO_4 , filtrados e concentrados para gerar composto 197b (81 mg, rendimento quantitativo) como um vidro amarelo, que foi usado sem purificação adicional. $m/z = 396$ ($M+1$).

[0619] Composto 198b: Uma mistura de composto 197b (81 mg, 0,205 mmol) e carbonato de potássio (57 mg, 0,41 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 40 h. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi dividido entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com

salmoura, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 198b (58 mg, 72% de rendimento) como um vidro amarelo. $m/z = 396$ (M+1)

[0620] T115: Uma solução de composto 198b (58 mg, 0,146 mmol) em DMF anidro (2 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (23 mg, 0,080 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 45 minutos e, então, piridina anidra (0,12 ml, 1,48 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T115 (44 mg, 76% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 394$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (s, 1H), 7,29 (m, 8H), 7,16 (m, 2H), 2,78 (ddd, $J = 1,5, 6,6, 16,5$ Hz, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,20 (dt, $J = 2,3, 12,8$ Hz, 1H), 2,08 (dd, $J = 6,3, 13,1$ Hz, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0621] Composto 199: Uma solução de composto 4 (100 mg, 0,309 mmol) em EtOH (10 ml) foi tratada com hidrazina anidra (0,065 ml, 2,07 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 35 min e, então, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 199 em rendimento quantitativo como um vidro transparente. $m/z = 320$ (M+1).

[0622] Composto 200a: A uma solução de composto 199 (58 mg, 0,181 mmol) em CH_2Cl_2 (10 ml), foram adicionadas peneiras moleculares 3Å (250 mg), ácido 4-metoxifenilborônico (55 mg, 0,362 mmol), acetato de cobre(II) (49 mg, 0,271 mmol) e piridina anidra (0,022 ml, 0,271 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com 10% de solução aquosa de hidróxido de amônio e salmoura. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 200a (66 mg, 86% de rendimento) como um vidro transparente. $m/z = 426$

(M+1).

[0623] Composto 201a: Uma mistura de composto 200a (63 mg, 0,148 mmol) e carbonato de potássio (41 mg, 0,296 mmol) em MeOH (4 ml) e acetona (1 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 24 h. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi dividido entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 201a (49 mg, 78% de rendimento) como um vidro amarelo. $m/z = 426$ (M+1).

[0624] T116: Uma solução de composto 201a (48 mg, 0,112 mmol) em DMF anidro (2 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (17,6 mg, 0,061 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 2 h e, então, piridina anidra (0,09 ml, 1,11 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T116 (30 mg, 63% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 424$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (s, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,15 (m, 4H), 6,83 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,77 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,19 (dt, $J = 2,3, 12,8$ Hz, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0625] Composto 200b: A uma solução de composto 199 (100 mg, 0,313 mmol) em CH_2Cl_2 (15 ml), foram adicionadas peneiras moleculares 3Å (500 mg), ácido 3,4-diclorofenilborônico (119 mg, 0,623 mmol), acetato de cobre(II) (85 mg, 0,47 mmol) e piridina anidra (0,037 ml, 0,46 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 21 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com 10% de solução aquosa de hidróxido de amônio e salmoura. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 200b (116 mg, 80% de rendimento) como um vidro transparente.

$m/z = 464$ (M+1).

[0626] Composto 201b: Uma mistura de composto 200b (110 mg, 0,236 mmol) e carbonato de potássio (65 mg, 0,47 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 41 h. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi dividido entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 201b (93 mg, 85% de rendimento) como um vidro transparente. $m/z = 464$ (M+1).

[0627] T117: Uma solução de composto 201b (91 mg, 0,195 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (30,6 mg, 0,107 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina anidra (0,16 ml, 1,98 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T117 (71 mg, 78% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 462$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,32 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,97 (dd, $J = 2,5, 8,7$ Hz, 1H), 2,76 (ddd, $J = 1,4, 6,7, 16,6$ Hz, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,17 (dt, $J = 2,3, 12,8$ Hz, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0628] Composto 200c: A uma solução de composto 199 (117 mg, 0,366 mmol) em CH_2Cl_2 (15 ml), foram adicionadas peneiras moleculares 3Å (500 mg), ácido 4-metilfenilborônico (99 mg, 0,732 mmol), acetato de cobre(II) (100 mg, 0,549 mmol) e piridina anidra (0,044 ml, 0,544 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 21 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com 10% de solução aquosa de hidróxido de amônio e salmoura. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 200c (112 mg, 75% de rendimento) como um vidro transparente. $m/z = 410$

(M+1).

[0629] Composto 201c: Uma mistura de composto 200c (108 mg, 0,263 mmol) e carbonato de potássio (72 mg, 0,52 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 41 h. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi dividido entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 201c (87 mg, 81% de rendimento) como um vidro transparente. $m/z = 410$ (M+1).

[0630] T118: Uma solução de composto 201c (85 mg, 0,207 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (32,5 mg, 0,113 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina anidra (0,17 ml, 2,10 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T118 (66 mg, 78% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 408$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,13 (m, 5H), 2,77 (ddd, $J = 1,5, 6,6, 16,5$ Hz, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (dt, $J = 2,3, 12,8$ Hz, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0631] Composto 202: Ácido 2-ciclobutilacético (367 mg, 3,22 mmol) e pentafluorofenol (652 mg, 3,54 mmol) foram dissolvidos em 1,4-dioxano (15 ml) sob nitrogênio. *N,N'*-diciclo-hexilcarbodi-imida (730 mg, 3,54 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 14 h. A ureia precipitada foi removida por filtração. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 202 (948 mg, rendimento quantitativo) como um óleo transparente. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,74-2,87 (m, 3 H), 2,20 (m, 2H), 1,70-2,00 (m, 4H).

[0632] Composto 203: A uma mistura em agitação de composto 3 (226 mg,

1,03 mmol) e eterato de brometo de magnésio (665 mg, 2,57 mmol) em CH₂Cl₂ (20 ml) à temperatura ambiente, foi adicionada por gotejamento *N,N*-di-isopropiletilamina (0,51 ml, 2,93 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 min, e, então, uma solução de composto 202 (433 mg, 1,54 mmol) em CH₂Cl₂ (5 ml) foi adicionada por gotejamento. Após agitação à temperatura ambiente por 26 h, a mistura de reação foi lavada com KH₂PO₄ aquoso saturado. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 10% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto parcialmente purificado 203 (99 mg, 30% de rendimento) como um vidro transparente. $m/z = 316$ (M+1).

[0633] Composto 204: Uma solução de composto 203 (98 mg, 0,31 mmol) em EtOH (5 ml) foi tratada com mono-hidrato de hidrazina (0,038 ml, 0,78 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 21 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos e, então, 5% de MeOH em EtOAc) para gerar o composto 204 (47 mg, 49% de rendimento) como um vidro transparente. $m/z = 312$ (M + 1).

[0634] Composto 205: A uma solução de composto 204 (44 mg, 0,14 mmol) em CH₂Cl₂ (10 ml), foram adicionadas peneiras moleculares 3Å (190 mg), ácido 4-bifenilborônico (56 mg, 0,28 mmol), acetato de cobre(II) (38 mg, 0,21 mmol) e piridina (0,017 ml, 0,21 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 32 h. A mistura foi lavada com KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 205 (42 mg, 64% de rendimento) como um vidro transparente. $m/z = 464$ (M+1).

[0635] Composto 206: Uma mistura de composto 205 (39 mg, 0,084 mmol) e carbonato de potássio (23 mg, 0,17 mmol) em MeOH (5 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 17 h, aquecida a 50°C por 8 h e agitada à temperatura ambiente por mais 23 h. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi dividido entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado, e concentrado para gerar o composto 206 (35 mg, 90% de

rendimento) como um vidro transparente. $m/z = 464$ (M+1).

[0636] T119: Uma solução de composto 206 (34 mg, 0,073 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (11,5 mg, 0,0402 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina anidra (0,059 ml, 0,73 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T119 (29 mg, 86% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 462$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,47 (m, 4H), 7,40 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,58 (tt, $J = 6,6, 13,3$ Hz, 1H), 2,44 (pent, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,75 (m, 3H), 1,55 (m, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0637] Composto 207: Uma solução de composto 40 (120 mg, 0,368 mmol) em EtOH (5 ml) foi tratada com mono-hidrato de hidrazina (0,045 ml, 0,93 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 15 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 207 (127 mg, rendimento quantitativo) como um sólido branco. $m/z = 322$ (M + 1).

[0638] Composto 208a: A uma solução de composto 207 (125 mg, 0,388 mmol) em CH_2Cl_2 (15 ml), foram adicionadas peneiras moleculares 3Å (500 mg), ácido 4-bifenilborônico (153 mg, 0,773 mmol), acetato de cobre(II) (106 mg, 0,584 mmol) e piridina (0,047 ml, 0,58 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 23 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e 10% de NH_4OH aquoso. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 208a (88 mg, 48% de rendimento) como um vidro branco. $m/z = 474$ (M+1).

[0639] Composto 209a: Uma mistura de composto 208a (85 mg, 0,179 mmol) e carbonato de potássio (49 mg, 0,36 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à

temperatura ambiente por 23 h. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi dividido entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 209a (77 mg, 91% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 474$ (M+1).

[0640] T120: Uma solução de composto 209a (76 mg, 0,16 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (25 mg, 0,087 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina anidra (0,13 ml, 1,61 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T120 (59 mg, 78% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 472$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,24 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,00 (dd, J = 1,4, 5,3 Hz, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,83 (ddd, J = 7,1, 11,6, 17,9 Hz, 1H), 2,61 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

[0641] Composto 208b: A uma solução de composto 207 (400 mg, 1,24 mmol) em CH_2Cl_2 (40 ml), foram adicionadas peneiras moleculares 3Å (1,72 g), ácido 3-bifenilborônico (493 mg, 2,49 mmol), acetato de cobre(II) (338 mg, 1,86 mmol) e piridina (0,15 ml, 1,86 mmol). A mistura de reação foi agitada ao ar livre à temperatura ambiente por 23 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 208b (165 mg, 28% de rendimento) como um vidro branco. $m/z = 474$ (M+1).

[0642] Composto 209b: Uma mistura de composto 208b (162 mg, 0,342 mmol) em MeOH (10 ml) foi tratada com carbonato de potássio (95 mg, 0,688 mmol). A

mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 19 h e, então, aquecida a 50°C por 1,5 h. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 60% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 209b (119 mg, 73% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 474$ (M+1).

[0643] T121: Uma solução de composto 209b (118 mg, 0,249 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (39 mg, 0,136 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina anidra (0,20 ml, 2,47 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com MTBE) para gerar o composto T121 (66 mg, 56% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 472$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,23 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,63 (ddd, $J = 1,1, 1,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,48 (m, 7H), 7,22 (ddd, $J = 1,1, 2,2, 7,9$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 1,5, 5,4$ Hz, 1H), 3,13 (dd, $J = 6,3, 17,4$ Hz, 1H), 2,83 (ddd, $J = 7,2, 11,6, 17,9$ Hz, 1H), 2,61 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0644] Composto 210: Uma solução de composto 152 (412 mg, 1,21 mmol) em EtOH (20 ml) foi tratada com mono-hidrato de hidrazina (0,15 ml, 3,09 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 6 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi removido a *vácuo*, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 60% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 210 (211 mg, 52% de rendimento) como um vidro transparente. $m/z = 338$ (M + 1).

[0645] Composto 211: A uma solução de composto 210 (210 mg, 0,622 mmol) em DMF (7 ml), foram adicionadas peneiras moleculares 3Å (1,5 g), ácido piridina-4-borônico (382 mg, 3,11 mmol), acetato de cobre(II) (565 mg, 3,11 mmol) e piridina (0,25 ml, 3,09 mmol). A mistura de reação foi aquecida ao ar livre a 85°C por 21 h.

Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc e filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi lavado com 10% de NH₄OH aquoso e salmoura. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 90% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 211 (49 mg, 19% de rendimento) como um vidro. $m/z = 415$ (M+1)

[0646] Composto 212: Uma mistura de composto 211 (48 mg, 0,12 mmol) em MeOH (10 ml) foi tratada com carbonato de potássio (32 mg, 0,23 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 23 h; e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 80% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 212 (30 mg, 63% de rendimento) como um sólido. $m/z = 415$ (M+1)

[0647] T122: Uma solução de composto 212 (29 mg, 0,070 mmol) em DMF anidro (2 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (11 mg, 0,038 mmol) em DMF anidro (0,5 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina anidra (0,056 ml, 0,69 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 60% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T122 (24 mg, 83% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 413$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (m, 3H), 7,16 (m, 6H), 2,72 (ddd, $J = 1,4, 6,6, 16,7$ Hz, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,16 (dt, $J = 2,3, 12,7$ Hz, 1H), 2,08 (dd, $J = 7,1, 14,5$ Hz, 1H), 1,79 (tdd, $J = 6,6, 12,6, 19,1$ Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0648] Composto 213: A uma suspensão em agitação de composto 65 (0,58 g, 1,40 mmol) e carbonato de sódio (0,74 g, 6,98 mmol) em CH₂Cl₂ (14 ml) a -10°C sob N₂, foi adicionada uma solução de bromo (0,67 g, 4,19 mmol) em CH₂Cl₂ (5 ml) por gotejamento. Após agitação por 30 min, a mistura de reação fria foi tratada com tiosulfato de sódio aquoso saturado (50 ml). O banho frio foi removido, e a mistura

agitada à temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi extraído com EtOAc (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 213 (0,62 g, 90% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 493/495$ (M+1).

[0649] Composto 214a: Num frasco vedável, uma mistura de composto 213 (0,29 g, 0,59 mmol), ácido 2-fluorofenilborônico (0,16 g, 1,14 mmol) e fosfato de potássio (0,38 g, 1,79 mmol) em 1,4-dioxano (4,8 ml) e DMF (1,2 ml) foi desgaseificada. Tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) (69 mg, 0,060 mmol) foi adicionado. A mistura foi desgaseificada novamente. O frasco foi vedado e aquecido a 90°C por 16 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc (50 ml) e lavada com NaOH aquoso 1 N (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco em MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc/ CH_2Cl_2 /hexanos a 1/10/10) para gerar o composto 214a (92 mg, 31% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 509$ (M+1).

[0650] Composto 215a: Uma solução de composto 214a (92 mg, 0,18 mmol) e HCl 3 N aquoso (0,6 ml, 1,8 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi resfriado e basificado com 10% de NH_4OH aquoso (25 ml) até pH 9 a 10. A mistura foi extraída com CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 215a (83 mg, 99% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 465$ (M+1).

[0651] Composto 216a: Uma solução de composto 215a (83 mg, 0,18 mmol) em formato de etila (10 ml, 124 mmol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,17 ml, 0,91 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc (50 ml) e KH_2PO_4 saturado aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 216a (97 mg, rendimento quantitativo) como um sólido amarelo. $m/z = 493$ (M+1).

[0652] Composto 217a: Uma solução do composto 216a (97 mg, $\leq 0,18$ mmol), ácido acético (0,10 ml, 1,75 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (19 mg, 0,27 mmol) em EtOH (10 ml) foi agitada a 60°C por 2 h e então à temperatura ambiente de

um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO_3 saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 217a (84 mg, 95% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 490$ (M+1).

[0653] Composto 218a: Uma mistura de composto 217a (84 mg, 0,17 mmol) e carbonato de potássio (0,12 g, 0,87 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 218a (82 mg, 98% de rendimento) como um sólido amarelo-escuro. $m/z = 490$ (M+1).

[0654] T123: A uma solução de agitação do composto 218a (82 mg, 0,17 mmol) em DMF degaseificado (4 ml) a 0°C sob N_2 , foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (24 mg, 0,084 mmol) em DMF degaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,13 ml, 1,61 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T123 (31 mg, 38% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 488$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (s, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,37 (m, 6H), 7,14 (m, 3H), 2,64 (m, 3H), 2,22 (dt, $J = 2,3, 12,9$ Hz, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0655] Composto 214b: Num frasco vedável, uma mistura de composto 213 (0,30 g, 0,61 mmol), ácido piridina-4-borônico (0,15 g, 1,22 mmol) e fosfato de potássio (0,39 g, 1,84 mmol) em 1,4-dioxano (4,8 ml) e DMF (1,2 ml) foi degaseificada. Tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) (70 mg, 0,060 mmol) foi adicionado. A mistura foi degaseificada novamente. O frasco foi vedado e aquecido a 90°C por 16 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc (50 ml) e lavada com NaOH aquoso 1 N (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco

em MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 214b (0,19 g, 63% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 492$ (M+1).

[0656] Composto 215b: Uma solução de composto 214b (0,19 g, 0,39 mmol) e HCl 3 N aquoso (1,3 ml, 3,9 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi resfriado e basificado com 10% de NH_4OH aquoso (25 ml) até pH 9 a 10. A mistura foi extraída com CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 215b (0,23 g, rendimento quantitativo) como um óleo amarelo-claro. $m/z = 448$ (M+1).

[0657] Composto 216b: Uma solução de composto 215b (0,23 g, $\leq 0,39$ mmol) em formato de etila (10 ml, 124 mmol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,40 ml, 2,13 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc (50 ml) e KH_2PO_4 saturado aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 216b (0,20 g, rendimento quantitativo) como um sólido amarelo-escuro. $m/z = 476$ (M+1).

[0658] Composto 217b: Uma solução do composto 216b (0,20 g, $\leq 0,39$ mmol), ácido acético (0,23 ml, 4,02 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (41 mg, 0,59 mmol) em EtOH (10 ml) foi agitada a 60°C por 2 h e então à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO_3 saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 217b (0,20 g, rendimento quantitativo) como um sólido amarelo-escuro. $m/z = 473$ (M+1).

[0659] Composto 218b: Uma mistura de composto 217b (0,20 g, $\leq 0,39$ mmol) e carbonato de potássio (0,27 g, 1,95 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica,

eluindo com 2% MeOH em CHCl_3) para gerar o composto 218b (0,13 g, 71% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 473$ (M+1).

[0660] T124: A uma solução de agitação do composto 218b (0,13 g, 0,28 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) a 0°C sob N_2 , foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (39 mg, 0,14 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,22 ml, 2,72 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 2% de MeOH em CHCl_3) para gerar composto T124 (90 mg, 69% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 471$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 7,59 (m, 4H), 7,46 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,73 (ddd, $J = 6,8, 11,3, 16,7$ Hz, 1H), 2,62 (qd, $J = 6,7, 3,4$ Hz, 1H), 2,20 (dt, $J = 2,3, 12,8$ Hz, 1H), 2,13 (dd, $J = 7,0, 14,0$ Hz, 1H), 1,83 (tdd, $J = 6,6, 12,6, 19,3$ Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0661] Composto 214c: Num frasco vedável, uma mistura de composto 213 (0,32 g, 0,65 mmol), ácido piridina-3-borônico (0,16 g, 1,30 mmol) e fosfato de potássio (0,41 g, 1,93 mmol) em 1,4-dioxano (4,8 ml) e DMF (1,2 ml) foi desgaseificada. Tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) (76 mg, 0,066 mmol) foi adicionado. A mistura foi desgaseificada novamente. O frasco foi vedado e aquecido a 90°C por 16 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc (50 ml) e lavada com NaOH aquoso 1 N (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco em MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 214c (0,20 g, 62% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 492$ (M+1).

[0662] Composto 215c: Uma solução de composto 214c (0,20 g, 0,41 mmol) e HCl 3 N aquoso (1,4 ml, 4,2 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi resfriado e basificado com 10% de NH_4OH aquoso (25 ml) até pH 9 a 10. A mistura foi extraída com CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 215c (0,18 g, 99% de

rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 448$ (M+1).

[0663] Composto 216c: Uma solução de composto 215c (0,18 g, 0,40 mmol) em formato de etila (10 ml, 124 mmol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,40 ml, 2,13 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc (50 ml) e KH₂PO₄ saturado aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 216c (0,19 g, 99% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 476$ (M+1).

[0664] Composto 217c: Uma solução do composto 216c (0,19 g, 0,40 mmol), ácido acético (0,25 ml, 4,37 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (43 mg, 0,62 mmol) em EtOH (10 ml) foi agitada a 60°C por 2 h e então à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO₃ saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 217c (0,29 g, rendimento quantitativo) como um óleo amarelo. $m/z = 473$ (M+1).

[0665] Composto 218c: Uma mistura de composto 217c (0,29 g, $\leq 0,40$ mmol) e carbonato de potássio (0,28 g, 2,03 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 218c (0,14 g, 74% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 473$ (M+1).

[0666] T125: A uma solução de agitação do composto 218c (0,14 g, 0,30 mmol) em DMF degaseificado (4 ml) a 0°C sob N₂, foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (42 mg, 0,15 mmol) em DMF degaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,25 ml, 3,09 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 2% de MeOH em CHCl₃) para gerar o composto T125 (95 mg, 68%

de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 471$ ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (m, 2H), 8,55 (dd, $J = 0,8, 2,3$ Hz, 1H), 7,57 (m, 4H), 7,46 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 2,82 (ddd, $J = 1,4, 6,6, 16,4$ Hz, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,62 (qd, $J = 6,8, 13,4$ Hz, 1H), 2,21 (dt, $J = 2,3, 12,8$ Hz, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,83 (tdd, $J = 6,6, 12,7, 19,4$ Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0667] Composto 219: Uma solução de composto 148 (1,95 g, 5,71 mmol) em EtOH (25 ml) foi tratada com mono-hidrato de hidrazina (0,69 ml, 14,22 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 22 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 219 (1,34 g, 70% de rendimento) como um vidro. $m/z = 338$ ($M + 1$).

[0668] Composto 220: A uma solução de composto 219 (500 mg, 1,48 mmol) em CH_2Cl_2 (50 ml), foram adicionadas peneiras moleculares 4Å (2,15 g), ácido 3-bifenilborônico (586 mg, 2,96 mmol), acetato de cobre(II) (403 mg, 2,22 mmol) e piridina (0,18 ml, 2,23 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 13 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na_2SO_4 ; filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 220 (503 mg, 69% de rendimento) como um vidro branco. $m/z = 490$ ($M+1$).

[0669] Composto 221: Uma mistura de composto 220 (500 mg, 1,02 mmol) em MeOH (15 ml) foi tratada com carbonato de potássio (282 mg, 2,04 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 h; e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 221 (481 mg, 96% de rendimento) como um vidro transparente. $m/z = 490$ ($M+1$).

[0670] T126: Uma solução de composto 221 (480 mg, 0,980 mmol) em DMF anidro (6 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (154 mg, 0,539 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina anidra (0,79 ml, 9,77 mmol) foi

adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 hora e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T126 (420 mg, 88% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 488$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (s, 1H), 7,42 (m, 9H), 7,20 (ddd, $J = 1,1, 2,2, 7,9$ Hz, 1H), 7,05 (ddt, $J = 1,0, 2,6, 8,4$ Hz, 1H), 6,96 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,20 (dt, $J = 2,3, 12,8$ Hz, 1H), 2,10 (dd, $J = 7,0, 13,9$ Hz, 1H), 1,82 (tdd, $J = 6,6, 12,8, 19,2$ Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0671] Composto 222: O composto 173 (1,73 g, 6,86 mmol) foi absorvido em benzeno (50 ml). 3-Fluoroanilina (0,94 g, 8,46 mmol) e ácido *p*-toluenossulfônico mono-hidratado (0,13 g, 0,68 mmol) foram adicionados. A mistura foi refluxada por 4 dias com armadilha de Dean Stark para remoção de água. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 10% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 222 (1,53 g, 65% de rendimento) como um óleo marrom. $m/z = 346$ (M+1).

[0672] Composto 223a: O composto 222 (0,23 g, 0,67 mmol) foi absorvido em EtOH absoluto (4 ml) e tratado com 4-fenilbenzaldeído (0,25 g, 1,37 mmol) e acetato de amônio (0,53 g, 6,87 mmol) sequencialmente. A mistura foi agitada a 60°C de um dia para o outro, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi triturado com EtOAc e filtrado. A torta do filtro foi lavada com EtOAc. O filtrado e a lavagem combinados foram concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 223a (205 mg, 61% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 509$ (M+1)

[0673] Composto 224a: O composto 223a (0,205 g, 0,403 mmol) foi absorvido em THF (8 ml). HCl aquoso 3 N (5 ml, 15 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi neutralizado por adição de NaHCO₃ saturado aquoso até pH 7. A mistura foi extraída

com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 224a (0,195 g, rendimento quantitativo) como um sólido amarelo. $m/z = 465$ (M+1).

[0674] Composto 225a: O composto 224a (0,195 g, $\leq 0,403$ mmol) foi misturado com formato de etila (12 ml, 149 mmol) e tratado com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,25 g, 1,39 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, tratada com KH_2PO_4 aquoso saturado para ajustar o pH em 5. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 225a (0,14 g, 71% de rendimento) como um sólido bege. $m/z = 493$ (M+1).

[0675] Composto 226a: Uma mistura de composto 225a (0,14 g, 0,28 mmol) em EtOH (10 ml) foi tratada com cloridrato de hidroxilamina (0,038 g, 0,55 mmol). A mistura foi aquecida a 50°C de um dia para o outro; resfriada até a temperatura ambiente; e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com NaHCO_3 aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 226a (0,104 g, 75% de rendimento) como um óleo viscoso amarelo. $m/z = 490$ (M+1).

[0676] Composto 227a: Uma mistura de composto 226a (0,104 g, 0,21 mmol) em MeOH (4 ml) foi tratada com carbonato de potássio (0,117 g, 0,85 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 227a (0,091 g, 88% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 490$ (M+1).

[0677] T127: Uma solução de composto 227a (88 mg, 0,18 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (26 mg, 0,091 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 30 minutos e, então, piridina anidra (0,15 ml, 1,86 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada a 50°C por 4 h e à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com água, seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de

sílica, eluindo com 20% de EtOAc em CH₂Cl₂) para gerar o composto T127 (44 mg, 50% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 488$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,42 (m, 5H), 7,35 (m, 1H), 7,17 (ddt, $J = 0,9, 2,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,01 (m, 2H), 2,57 (m, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,83 (tt, $J = 9,1, 13,1$ Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0678] Composto 223b: O composto 222 (0,278 g, 0,80 mmol) foi absorvido em EtOH absoluto (4 ml) e tratado com 3-fenilbenzaldeído (0,29 g, 1,59 mmol) e acetato de amônio (0,61 g, 7,91 mmol) sequencialmente. A mistura foi agitada a 50°C de um dia para o outro, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi triturado com EtOAc e filtrado. A torta do filtro foi lavada com EtOAc. O filtrado e a lavagem combinados foram concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 223b (283 mg, 69% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 509$ (M+1)

[0679] Composto 224b: O composto 223b (0,280 g, 0,55 mmol) foi absorvido em THF (10 ml). HCl aquoso 3 N (6 ml, 18 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi neutralizado por adição de NaHCO₃ saturado aquoso até pH 7. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 224b (0,262 g, rendimento quantitativo) como um sólido amarelo. $m/z = 465$ (M+1).

[0680] Composto 225b: O composto 224b (0,26 g, < 0,55 mmol) foi misturado com formato de etila (15 ml, 186 mmol) e tratado com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,43 g, 2,39 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, tratada com KH₂PO₄ saturado aquoso para ajustar o pH em 5. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 225b (0,27 g, rendimento quantitativo) como um sólido bege. $m/z = 493$ (M+1).

[0681] Composto 226b: Uma mistura de composto 225b (0,27 g, 0,55 mmol) em EtOH (20 ml) foi tratada com cloridrato de hidroxilamina (75 mg, 1,08 mmol). A mistura foi aquecida a 50°C de um dia para o outro, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com NaHCO₃

aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos) para gerar composto 226b (0,151 g, 56% de rendimento) como um óleo viscoso amarelo. $m/z = 490$ (M+1).

[0682] Composto 227b: Uma mistura de composto 226b (0,15 g, 0,31 mmol) em MeOH (10 ml) foi tratada com carbonato de potássio (0,17 g, 1,23 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 227b (0,130 g, 87% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 490$ (M+1).

[0683] T128: Uma solução de composto 227b (0,13 g, 0,27 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (37 mg, 0,13 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 30 minutos e, então, piridina anidra (0,21 ml, 2,60 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada a 50°C por 4 h e à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com água, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em CH_2Cl_2) para gerar o composto T128 (0,11 g, 85% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 488$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,69 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,51 (td, $J = 1,9, 7,0$, 1H), 7,44 (dt, $J = 6,1, 8,2$ Hz, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,32 (m, 3H), 7,19 (ddt, $J = 0,9, 2,5, 8,4$ Hz, 1H), 7,03 (ddd, $J = 0,9, 2,1, 7,9$ Hz, 1H), 6,99 (td, $J = 2,2, 9,1$ Hz, 1H), 2,57 (m, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0684] Composto 223c: O composto 223c (sólido branco, 263 mg, 69% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 222 (0,278 g, 0,80 mmol), 4-isopropilbenzaldeído (0,24 g, 1,62 mmol), e acetato de amônio (0,61 g, 7,91 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 223b. A reação foi aquecida a 60°C de um dia para o outro. O composto 223c foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos). $m/z = 475$ (M+1).

[0685] Composto 224c: O composto 224c (sólido amarelo, 0,211 g, 89% de

rendimento) foi sintetizado a partir de composto 223c (0,262 g, 0,55 mmol) e HCl aquoso 3 N (6 ml, 18 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 224b. $m/z = 431$ (M+1).

[0686] Composto 225c: O composto 225c (sólido bege, 0,21 g, 94% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 224c (0,211 g, 0,49 mmol), formato de etila (14 ml, 174 mmol) e metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,35 g, 1,94 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 225b. $m/z = 459$ (M+1).

[0687] Composto 226c: O composto 226c (óleo viscoso amarelo, 0,134 g, 64% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 225c (0,21 g, 0,46 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (64 mg, 0,92 mmol) em EtOH (15 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 226b. O composto 226c foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos). $m/z = 456$ (M+1).

[0688] Composto 227c: O composto 227c (sólido amarelo, 0,145 g, rendimento quantitativo) foi sintetizado a partir de composto 226c (0,134 g, 0,29 mmol) e carbonato de potássio (0,162 g, 1,17 mmol) em MeOH (10 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 227b. $m/z = 456$ (M+1).

[0689] T129: Uma solução de composto 227c (0,14 g, 0,31 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (44 mg, 0,15 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 30 minutos e, então, piridina anidra (0,25 ml, 3,09 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada a 50°C por 4 h e à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com água, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de EtOAc em CH_2Cl_2) para gerar o composto T129 (82 mg, 59% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 454$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (s, 1H), 7,41 (dt, $J = 6,1, 8,2$ Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (ddd, $J = 0,9, 2,6, 8,3$ Hz, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,99 (ddd, $J = 1,0, 2,1, 7,9$ Hz, 1H), 6,94 (td, $J = 2,2, 9,0$ Hz, 1H), 2,85 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,59 (qd, $J = 6,8, 13,5$ Hz, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,15 (dt, $J = 2,3, 12,9$ Hz, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,30 (d, $J =$

6,8 Hz, 3H), 1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

[0690] Composto 223d: O composto 223d (óleo incolor, 217 mg, 55% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 222 (0,31 g, 0,90 mmol), tetra-hidro-2H-piran-4-carbaldeído (0,20 g, 1,75 mmol) e acetato de amônio (0,69 g, 8,95 mmol) em EtOH absoluto (6 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 223b. A reação foi aquecida a 60°C de um dia para o outro. O composto 223d foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de MeOH em EtOAc). $m/z = 441$ (M+1).

[0691] Composto 224d: O composto 224d (óleo viscoso, 0,167 g, 86% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 223d (0,215 g, 0,49 mmol) e HCl aquoso 3 N (5 ml, 15 mmol) em THF (8 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 224b. $m/z = 397$ (M+1).

[0692] Composto 225d: O composto 225d (sólido bege, 0,156 g, 88% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 224d (0,165 g, 0,42 mmol), formato de etila (12 ml, 149 mmol) e metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,30 g, 1,67 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 225b. $m/z = 425$ (M+1).

[0693] Composto 226d: O composto 226d (óleo viscoso marrom, 0,168 g, rendimento quantitativo) foi sintetizado a partir de composto 225d (0,156 g, 0,37 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (51 mg, 0,73 mmol) em EtOH (15 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 226b. O composto 226d foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos). $m/z = 422$ (M+1).

[0694] Composto 227d: O composto 227d (sólido marrom, 0,151 g, 97% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 226d (0,165 g, < 0,37 mmol) e carbonato de potássio (0,20 g, 1,45 mmol) em MeOH (10 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 227b. $m/z = 422$ (M+1).

[0695] T130: Uma solução de composto 227d (0,148 g, 0,35 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (50 mg, 0,17 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 30 minutos e, então, piridina anidra (0,30 ml, 3,71 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada a 50°C por 4 h e à temperatura ambiente de um dia

para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com água, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em CH_2Cl_2) para gerar o composto T130 (68 mg, 46% de rendimento) como um sólido bege. $m/z = 420$ ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (s, 1H), 7,50 (dt, $J = 6,1, 8,2$ Hz, 1H), 7,22 (ddt, $J = 0,9, 2,5, 8,4$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 1,5, 7,8$ Hz, 1H), 6,97 (td, $J = 2,4, 9,3$ Hz, 1H), 3,98 (ddt, $J = 2,2, 4,4, 11,2$ Hz, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,73 (t, $J = 3,9, 11,5$ Hz, 1H), 2,55 (qd, $J = 6,8, 13,5$ Hz, 1H), 2,41 (ddd, $J = 6,3, 11,0, 17,1$ Hz, 1H), 2,33 (ddd, $J = 1,4, 6,4, 16,3$ Hz, 1H), 2,00 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,27 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0696] Composto 223e: O composto 223e (óleo incolor, 105 mg, 23% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 222 (0,33 g, 0,96 mmol), 2-isopropilpirimidina-5-carbaldeído (0,25 g, 1,66 mmol) e acetato de amônio (0,73 g, 9,47 mmol) em EtOH absoluto (10 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 223b. A reação foi aquecida a 60°C de um dia para o outro. O composto 223e foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc). $m/z = 477$ ($M+1$).

[0697] Composto 224e: O composto 224e (sólido amarelo, 93 mg, 98% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 223e (0,105 g, 0,22 mmol) e HCl aquoso 3 N (2,5 ml, 7,5 mmol) em THF (4 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 224b. $m/z = 433$ ($M+1$).

[0698] Composto 225e: O composto 225e (óleo bege, 0,117 g, rendimento quantitativo) foi sintetizado a partir de composto 224e (93 mg, 0,22 mmol), formato de etila (7 ml, 87 mmol), e metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,16 g, 0,89 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 225b. $m/z = 461$ ($M+1$).

[0699] Composto 226e: O composto 226e (sólido amarelo, 64 mg, 64% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 225e (0,117 g, $\leq 0,22$ mmol) e cloridrato de hidroxilamina (35 mg, 0,50 mmol) em EtOH (5 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 226b. O composto 226e foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc). $m/z = 458$ ($M+1$).

[0700] Composto 227e: O composto 227e (sólido amarelo, 63 mg, rendimento quantitativo) foi sintetizado a partir de composto 226e (63 mg, 0,14 mmol) e carbonato de potássio (76 mg, 0,55 mmol) em MeOH (4 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 227b. $m/z = 458$ (M+1).

[0701] T131: Uma solução de composto 227e (63 mg, 0,14 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (20 mg, 0,070 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 30 minutos e, então, piridina anidra (0,30 ml, 3,71 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada a 50°C por 4 h e à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com água, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc in CH_2Cl_2) para gerar o composto T131 (30 mg, 48% de rendimento) como um sólido bege. $m/z = 456$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,64 (s, 2H), 8,60 (s, 1H), 7,49 (dt, $J = 6,0, 8,2$ Hz, 1H), 7,22 (ddt, $J = 1,0, 2,5, 8,3$ Hz, 1H), 7,03 (ddd, $J = 0,9, 2,1, 7,8$ Hz, 1H), 6,98 (td, $J = 2,2, 8,7$ Hz, 1H), 3,19 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,60 (qd, $J = 6,7, 13,5$ Hz, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0702] Composto 223f: O composto 223f (sólido castanho-amarelado, 173 mg, 43% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 222 (0,289 g, 0,84 mmol), 4-dimetilaminobenzaldeído (0,25 g, 1,68 mmol) e acetato de amônio (0,65 g, 8,43 mmol) em EtOH absoluto (8 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 223b. A reação foi aquecida a 60°C de um dia para o outro. O composto 223f foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc). $m/z = 476$ (M+1).

[0703] Composto 224f: O composto 224f (sólido castanho-amarelado, 0,165 g, rendimento quantitativo) foi sintetizado a partir de composto 223f (0,173 g, 0,36 mmol) e HCl aquoso 3 N (5 ml, 15 mmol) em THF (8 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 224b. $m/z = 432$ (M+1).

[0704] Composto 225f: O composto 225f (sólido bege, 0,177 g, rendimento quantitativo) foi sintetizado a partir de composto 224f (0,165 g, $\leq 0,36$ mmol), formato de etila (10 ml, 124 mmol), e metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,29 g, 1,61

mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 225b. $m/z = 460$ (M+1).

[0705] Composto 226f: O composto 226f (sólido bege, 0,104 g, 63% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 225f (0,177 g, $\leq 0,36$ mmol) e cloridrato de hidroxilamina (54 mg, 0,78 mmol) em EtOH (10 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 226b. O composto 226f foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em CH_2Cl_2). $m/z = 457$ (M+1).

[0706] Composto 227f: O composto 227f (sólido bege, 96 mg, 92% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 226f (0,104 g, 0,23 mmol) e carbonato de potássio (0,133 g, 0,96 mmol) em MeOH (10 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 227b. $m/z = 457$ (M+1).

[0707] T132: Uma solução de composto 227f (92 mg, 0,20 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (29 mg, 0,10 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 30 minutos e, então, piridina anidra (0,30 ml, 3,71 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada a 50°C por 4 h e à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com água, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% MeOH em EtOAc) para gerar composto T132 (16 mg, 17% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 455$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,69 (s, 1H), 7,39 (dt, $J = 6,1, 8,2$ Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,12 (ddt, $J = 0,9, 2,5, 8,4$ Hz, 1H), 6,98 (ddd, $J = 0,9, 2,0, 7,9$ Hz, 1H), 6,94 (td, $J = 2,3, 9,1$ Hz, 1H), 6,56 (m, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,57 (td, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,14 (dt, $J = 2,2, 12,8$ Hz, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0708] Composto 223g: Um frasco vedável foi carregado com composto 222 (0,40 g, 1,16 mmol), acetaldeído (0,52 g, 11,80 mmol) e EtOH (5 ml). Acetato de amônio (1,79 g, 23,22 mmol) foi adicionado. A mistura foi purgada com N_2 . O frasco foi vedado e aquecido a 60°C por 4 dias e, então, concentrado. O resíduo foi diluído com EtOAc (50 ml) e agitado à temperatura ambiente sob N_2 por 1 h. A mistura foi filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi

purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 10% MeOH em EtOAc) para gerar o composto 223g (0,15 g, 35% de rendimento) como um sólido espumoso castanho-amarelado. $m/z = 371$ (M+1).

[0709] Composto 224g: Uma solução de composto 223g (0,15 g, 0,40 mmol) e HCl 3 N aquoso (1,35 ml, 4,05 mmol) em MeOH (25 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre 10% de NH₄OH aquoso (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 224g (0,12 g, 91% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 327$ (M+1).

[0710] Composto 225g: Uma solução de composto 224g (0,12 g, 0,37 mmol) em formato de etila (10 ml, 124 mmol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso de em MeOH, 0,35 ml, 1,86 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 225g (0,12 g, 92% de rendimento) como um sólido amarelo-escuro. $m/z = 355$ (M+1).

[0711] Composto 226g: Uma solução de composto 225g (0,12 g, 0,34 mmol) e ácido acético (0,20 ml, 3,49 mmol) em EtOH (5 ml) foi tratada com cloridrato de hidroxilamina (35 mg, 0,50 mmol). A mistura foi agitada a 60°C sob N₂ por 2 h, então, à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre NaHCO₃ aquoso saturado (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 226g (0,10 g, 84% de rendimento) como um sólido laranja-amarelado. $m/z = 352$ (M+1).

[0712] Composto 227g: Uma solução de composto 226g (0,10 g, 0,28 mmol) em MeOH (10 ml) foi tratada com carbonato de potássio (0,20 g, 1,45 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% MeOH em CHCl₃) para gerar o composto 227g (51 mg, 51% de rendimento) como um

sólido amarelo-claro. $m/z = 352$ ($M+1$).

[0713] T133: O composto 227g (51 mg, 0,15 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) foi resfriado até 0°C sob N₂. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (20 mg, 0,070 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,12 ml, 1,48 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 75% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T133 (14 mg, 28% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 350$ ($M+1$); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1H), 7,49 (dt, $J = 6,1, 8,2$ Hz, 1H), 7,19 (ddt, $J = 0,9, 2,5, 8,4$ Hz, 1H), 7,02 (ddd, $J = 0,9, 2,1, 7,9$ Hz, 1H), 6,96 (td, $J = 2,2, 9,0$ Hz, 1H), 2,46 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0714] Composto 223h: Um frasco vedável foi carregado com composto 222 (0,44 g, 1,27 mmol), benzaldeído (0,27 g, 2,54 mmol) e EtOH (5 ml). Acetato de amônio (1,0 g, 13,0 mmol) foi adicionado. A mistura foi purgada com N₂. O frasco foi vedado e aquecido a 60°C por 48 h e, então, concentrado. O resíduo foi diluído com EtOAc (50 ml) e agitado à temperatura ambiente sob N₂ por 1 h. A mistura foi filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 223h (0,44 g, 80% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 433$ ($M+1$).

[0715] Composto 224h: Uma solução de composto 223h (0,44 g, 1,02 mmol) e HCl 3 N aquoso (3,4 ml, 10,2 mmol) em MeOH (25 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre 10% de NH₄OH aquoso (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 224h (0,46 g, rendimento quantitativo) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 389$ ($M+1$).

[0716] Composto 225h: Uma solução de composto 224h (0,46 g, ≤ 1,02 mmol) em formato de etila (10 ml, 124 mmol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em

peso em MeOH, 1,0 ml, 5,3 mmol, mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 225h (0,42 g, 99% de rendimento) como um sólido laranja-amarelado. $m/z = 417$ (M+1).

[0717] Composto 226h: Uma solução de composto 225h (0,41 g, 0,98 mmol) e ácido acético (0,60 ml, 10,48 mmol) em EtOH (5 ml) foi tratada com cloridrato de hidroxilamina (0,10 g, 1,44 mmol). A mistura foi agitada a 60°C sob N_2 por 2 h, então, à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre NaHCO_3 aquoso saturado (25 ml) e CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 226h (0,42 g, rendimento quantitativo) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 414$ (M+1).

[0718] Composto 227h: Uma solução de composto 226h (0,42 g, $\leq 0,98$ mmol) em MeOH (20 ml) foi tratada com carbonato de potássio (0,68 g, 4,93 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 saturado aquoso (50 ml) e CHCl_3 (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco em MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 227h (0,26 g, 64% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 414$ (M+1).

[0719] T134: O composto 227h (0,26 g, 0,63 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) foi resfriado até 0°C sob N_2 . Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (90 mg, 0,31 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,51 ml, 6,31 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml) e CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T134 (0,19 g, 73% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 412$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (s, 1H), 7,40 (dt, $J = 6,1$,

8,1 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,14 (ddt, $J = 0,9, 2,5, 8,4$ Hz, 1H), 6,97 (ddd, $J = 0,9, 2,0, 7,9$ Hz, 1H), 6,93 (td, $J = 2,3, 9,0$ Hz, 1H), 2,55 (m, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0720] Composto 228: Uma mistura de composto 222 (0,66 g, 1,91 mmol) em EtOH absoluto (10 ml) foi tratada com formaldeído (37% em peso em água, 0,32 g, 3,94 mmol) e acetato de amônio (1,47 g, 19,07 mmol) sequencialmente. A solução foi agitada a 60°C de um dia para o outro, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi triturado com EtOAc e filtrado. A torta do filtro foi lavada com EtOAc. O filtrado e a lavagem combinados foram concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% MeOH em EtOAc) para gerar o composto 228 (546 mg, 80% de rendimento) como um óleo viscoso. $m/z = 357$ (M+1).

[0721] Composto 229: O composto 228 (545 mg, 1,53 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (20 ml) e resfriado até 0°C. Uma solução de *N*-bromossuccinimida (0,38 g, 2,14 mmol) em acetonitrila (5 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi gradualmente amornada até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 229 (0,45 g, 68% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 435/437$ (M+1).

[0722] Composto 230a: Um vaso de reação foi carregado com composto 229 (0,31 g, 0,71 mmol), ácido 4-quinolina borônico (0,23 g, 1,33 mmol), carbonato de potássio (0,29 g, 2,10 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,17 g, 0,15 mmol), dimetoxietano (20 ml) e água (5 ml). A mistura de reação foi purgada com nitrogênio por 10 min. O vaso de reação foi vedado e aquecido a 90°C de um dia para o outro. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e salmoura. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de EtOH em CH₂Cl₂) para gerar o composto 230a (0,32 g, 93% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 484$ (M+1).

[0723] Composto 231a: O composto 230a (0,325 g, 0,67 mmol) foi absorvido

em THF (15 ml). HCl aquoso 3 N (9 ml, 27 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi neutralizado por adição de NaHCO₃ saturado aquoso até pH 7. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 231a (0,283 g, 96% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 440$ (M+1).

[0724] Composto 232a: O composto 231a (0,28 g, 0,64 mmol) foi misturado com formato de etila (15 ml, 186 mmol) e tratado com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,46 g, 2,55 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, tratada com KH₂PO₄ saturado aquoso para ajustar o pH em 5. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 232a (0,277 g, 93% de rendimento) como um sólido bege. $m/z = 468$ (M+1).

[0725] Composto 233a: Uma mistura de composto 232a (0,277 g, 0,59 mmol) em EtOH (20 ml) foi tratada com cloridrato de hidroxilamina (82 mg, 1,18 mmol). A mistura foi aquecida a 50°C de um dia para o outro, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 233a (0,17 g, 62% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 465$ (M+1).

[0726] Composto 234a: Uma mistura de composto 233a (0,168 g, 0,36 mmol) em MeOH (10 ml) foi tratada com carbonato de potássio (0,20 g, 1,45 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 234a (0,173 g, rendimento quantitativo) como um sólido marrom. $m/z = 465$ (M+1).

[0727] T135: Uma solução de composto 234a (0,17 g, $\leq 0,36$ mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (52 mg, 0,18 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 30 minutos e, então, piridina anidra (0,30 ml, 3,71 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada a 50°C por 4 h e à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e

KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com água, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em CH₂Cl₂) para gerar o composto T135 (84 mg, 51% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 463$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,77 (ddd, $J = 1,5, 6,9, 8,5$ Hz, 1H), 7,63 (ddd, $J = 1,3, 6,9, 8,3$ Hz, 1H), 7,28 (dt, $J = 5,9, 8,1$ Hz, 1H), 7,06 (ddt, $J = 0,9, 2,5, 8,3$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,85 (m, 2H), 2,65 (m, 3H), 2,25 (dt, $J = 2,2, 12,8$ Hz, 1H), 2,17 (dtd, $J = 2,4, 5,1, 9,7$ Hz, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0728] Composto 230b: O composto 230b (sólido branco-sujo, 0,217 g, 63% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 229 (0,31 g, 0,71 mmol), ácido 5-quinolina borônico (0,23 g, 1,33 mmol), carbonato de potássio (0,29 g, 2,10 mmol), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,17 g, 0,15 mmol) em dimetoxietano (20 ml), e água (5 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 230a. O composto 230b foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de EtOH em CH₂Cl₂). $m/z = 484$ (M+1).

[0729] Composto 231b: O composto 231b (sólido branco, 0,177 g, 91% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 230b (0,215 g, 0,44 mmol) e HCl aquoso 3 N (5 ml, 15 mmol) em THF (8 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 231a. $m/z = 440$ (M+1).

[0730] Composto 232b: O composto 232b (sólido bege, 0,186 g, rendimento quantitativo) foi sintetizado a partir de composto 231b (0,175 g, 0,40 mmol), formato de etila (12 ml, 149 mmol) e metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,29 g, 1,61 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 232a. $m/z = 468$ (M+1).

[0731] Composto 233b: O composto 233b (sólido amarelo, 0,17 g, 92% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 232b (0,186 g, 0,40 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (55 mg, 0,79 mmol) em EtOH (15 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 233a. $m/z = 465$ (M+1).

[0732] Composto 234b: O composto 234b (sólido marrom, 0,120 g, 69% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 233b (0,173 g, 0,37 mmol) e carbonato de potássio (0,20 g, 1,45 mmol) em MeOH (12 ml) usando o mesmo procedimento

conforme descrito para a síntese de composto 234a. $m/z = 465$ ($M+1$).

[0733] T136: Uma solução de composto 234b (0,12 g, 0,26 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (37 mg, 0,13 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 30 minutos e, então, piridina anidra (0,30 ml, 3,71 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada a 50°C por 4 h e à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com água; seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em CH_2Cl_2) para gerar o composto T136 (65 mg, 54% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 463$ ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,95 (dd, $J = 1,7, 4,2$ Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (ddd, $J = 0,9, 1,8, 8,6$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 7,2, 8,5$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 4,2, 8,6$ Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,02 (ddt, $J = 0,9, 2,5, 8,3$ Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 2,64 (m, 3H), 2,25 (dt, $J = 2,2, 12,8$ Hz, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,89 (ddt, $J = 7,1, 10,3, 13,2$ Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0734] Composto 230c: O composto 230c (sólido branco, 0,32 g, 93% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 229 (0,31 g, 0,71 mmol), ácido 3-quinolina borônico (0,23 g, 1,33 mmol), carbonato de potássio (0,29 g, 2,10 mmol), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,17 g, 0,15 mmol) em dimetoxietano (20 ml) e água (5 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 230a. O composto 230c foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de EtOH em CH_2Cl_2). $m/z = 484$ ($M+1$).

[0735] Composto 231c: O composto 231c (sólido branco, 0,278 g, 97% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 230c (0,316 g, 0,65 mmol) e HCl aquoso 3 N (9 ml, 27 mmol) em THF (15 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 231a. $m/z = 440$ ($M+1$).

[0736] Composto 232c: O composto 232c (sólido bege, 0,219 g, rendimento quantitativo) foi sintetizado a partir de composto 231c (0,19 g, 0,44 mmol), formato de etila (13 ml, 161 mmol) e metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,32 g, 1,78 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 232a. $m/z = 468$ ($M+1$).

[0737] Composto 233c: O composto 233c (sólido branco, 0,14 g, 69% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 232c (0,219 g, $\leq 0,44$ mmol) e cloridrato de hidroxilamina (64 mg, 0,92 mmol) em EtOH (15 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 233a. O composto 233c foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% a 100% de EtOAc em hexanos). $m/z = 465$ (M+1).

[0738] Composto 234c: O composto 234c (sólido amarelo, 0,15 g, rendimento quantitativo) foi sintetizado a partir de composto 233c (0,14 g, 0,30 mmol) e carbonato de potássio (0,17 g, 1,23 mmol) em MeOH (12 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 234a. $m/z = 465$ (M+1).

[0739] T137: Uma solução de composto 234c (0,15 g, $\leq 0,30$ mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (46 mg, 0,16 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 30 minutos e, então, piridina anidra (0,30 ml, 3,71 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada a 50°C por 4 h e à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com água, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em CH_2Cl_2) para gerar o composto T137 (84 mg, 60% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 463$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,80 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,23 (dd, $J = 0,8, 2,3$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 1,0, 8,3$ Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,55 (ddd, $J = 1,2, 6,9, 8,2$ Hz, 1H), 7,44 (dt, $J = 6,2, 8,3$ Hz, 1H), 7,20 (ddt, $J = 1,0, 2,5, 8,3$ Hz, 1H), 7,03 (m, 2H), 2,60 (m, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,86 (tt, $J = 8,9, 13,3$ Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0740] Composto 230d: O composto 230d (sólido branco-sujo, 0,14 g, 64% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 229 (0,20 g, 0,46 mmol), ácido 3-isopropilfenilborônico (98 mg, 0,60 mmol), carbonato de potássio (0,20 g, 1,45 mmol), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,12 g, 0,10 mmol) em dimetoxietano (20 ml) e água (5 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 230a. O composto 230d foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos). $m/z = 475$ (M+1).

[0741] Composto 231d: O composto 231d (sólido branco, 0,126 g, rendimento

quantitativo) foi sintetizado a partir de composto 230d (0,132 g, 0,28 mmol) e HCl aquoso 3 N (3 ml, 9 mmol) em THF (5 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 231a. $m/z = 431$ (M+1).

[0742] Composto 232d: O composto 232d (sólido amarelo, 0,135 g, rendimento quantitativo) foi sintetizado a partir de composto 231d (0,126 g, $\leq 0,28$ mmol), formato de etila (8 ml, 99 mmol) e metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,21 g, 1,17 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 232a. $m/z = 459$ (M+1).

[0743] Composto 233d: O composto 233d (sólido branco, 86 mg, 68% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 232d (0,135 g, $\leq 0,28$ mmol) e cloridrato de hidroxilamina (41 mg, 0,59 mmol) em EtOH (5 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 233a. O composto 233d foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em CH_2Cl_2). $m/z = 456$ (M+1).

[0744] Composto 234d: O composto 234d (sólido branco, 90 mg, rendimento quantitativo) foi sintetizado a partir de composto 233d (85 mg, 0,19 mmol) e carbonato de potássio (0,103 g, 0,75 mmol) em MeOH (5 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 234a. $m/z = 456$ (M+1).

[0745] T138: Uma solução de composto 234d (89 mg, 0,20 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (28 mg, 0,098 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 30 minutos e, então, piridina anidra (0,25 ml, 3,09 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada a 50°C por 4 h e à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com água, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de EtOAc em CH_2Cl_2) para gerar o composto T138 (48 mg, 54% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 454$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,69 (s, 1H), 7,40 (dt, $J = 6,1, 8,2$ Hz, 1H), 7,16 (m, 5H), 6,98 (ddd, $J = 1,0, 2,0, 7,9$ Hz, 1H), 6,93 (td, $J = 2,3, 9,0$ Hz, 1H), 2,78 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,56 (m, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,08 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

[0746] Composto 230e: O composto 230e (sólido bege, 0,25 g, 68% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 229 (0,31 g, 0,71 mmol), ácido 2-morfolinopiridina 4-borônico (0,19 g, 0,91 mmol), carbonato de potássio (0,29 g, 2,10 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,17 g, 0,15 mmol) em dimetoxietano (20 ml), e água (5 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 230a. O composto 230e foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de EtOH em CH₂Cl₂). $m/z = 519$ (M+1).

[0747] Composto 231e: O composto 231e (sólido amarelo, 0,245 g, rendimento quantitativo) foi sintetizado a partir de composto 230e (0,25 g, 0,48 mmol) e HCl aquoso 3 N (5 ml, 15 mmol) em THF (8 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 231a. $m/z = 475$ (M+1).

[0748] Composto 232e: O composto 232e (sólido amarelo, 0,25 g, rendimento quantitativo) foi sintetizado a partir de composto 231e (0,242 g, $\leq 0,48$ mmol), formato de etila (15 ml, 186 mmol) e metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,40 g, 2,22 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 232a. $m/z = 503$ (M+1).

[0749] Composto 233e: O composto 233e (sólido branco, 0,167 g, 69% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 232e (0,25 g, $\leq 0,48$ mmol) e cloridrato de hidroxilamina (69 mg, 0,99 mmol) em EtOH (15 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 233a. O composto 233e foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc). $m/z = 500$ (M+1).

[0750] Composto 234e: O composto 234e (sólido branco, 0,164 g, 98% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 233e (0,167 g, 0,33 mmol) e carbonato de potássio (0,184 g, 1,33 mmol) em MeOH (15 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 234a. $m/z = 500$ (M+1).

[0751] T139: Uma solução de composto 234e (0,162 g, 0,32 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (46 mg, 0,16 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 30 minutos e, então, piridina anidra (0,25 ml, 3,09 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada a 50°C por 4 h e à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com água, seco com Na₂SO₄,

filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em CH₂Cl₂) para gerar o composto T139 (80 mg, 50% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 498$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (s, 1H), 8,01 (dd, $J = 0,6, 5,2$ Hz, 1H), 7,46 (dt, $J = 6,1, 8,2$ Hz, 1H), 7,20 (ddt, $J = 0,9, 2,5, 8,4$ Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,97 (td, $J = 2,2, 8,8$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,36 (dd, $J = 1,3, 5,3$ Hz, 1H), 3,79 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 2,54 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0752] Composto 235: Um frasco vedável foi carregado com composto 229 (0,41 g, 0,94 mmol), benziltrifluoroborato de potássio (0,28 g, 1,41 mmol), carbonato de cério (0,92 g, 2,83 mmol), THF (9 ml) e água (1 ml). A mistura foi desgaseificada. [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaládio(II) (69 mg, 0,094 mmol) foi adicionado. A mistura foi desgaseificada novamente. O frasco foi vedado e aquecido a 80°C de um dia para o outro. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc (50 ml) e agitada por 30 min. A mistura foi filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi lavado com KH₂PO₄ aquoso saturado e salmoura. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 75% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 235 (83 mg, 20% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 447$ (M+1).

[0753] Composto 236: Uma solução de composto 235 (83 mg, 0,19 mmol) e HCl 3 N aquoso (0,62 ml, 1,86 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre 10% de NH₄OH aquoso (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 236 (94 mg, rendimento quantitativo) como um sólido amarelo. $m/z = 403$ (M+1).

[0754] Composto 237: Uma solução do composto 236 (94 mg, $\leq 0,19$ mmol) em formato de etila (10 ml, 124 mmol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,17 ml, 0,91 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 237 (95 mg,

rendimento quantitativo) como um sólido amarelo. $m/z = 431$ ($M+1$).

[0755] Composto 238: Uma solução de composto 237 (95 mg, 0,19 mmol) e ácido acético (0,11 ml, 1,92 mmol) em EtOH (5 ml) foi tratada com cloridrato de hidroxilamina (19 mg, 0,27 mmol). A mistura foi agitada a 60°C sob N₂ por 2 h, então, à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre NaHCO₃ aquoso saturado (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 238 (85 mg, rendimento quantitativo) como um sólido amarelo. $m/z = 428$ ($M+1$).

[0756] Composto 239: Uma solução de composto 238 (85 mg, $\leq 0,19$ mmol) em MeOH (10 ml) foi tratada com carbonato de potássio (0,14 g, 1,01 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 239 (70 mg, 88% de rendimento) como um sólido amarelo-escuro. $m/z = 428$ ($M+1$).

[0757] T140: O composto 239 (70 mg, 0,16 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) foi resfriado até 0°C sob N₂. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (23 mg, 0,080 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,13 ml, 1,61 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T140 (21 mg, 30% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 426$ ($M+1$); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (s, 1H), 7,36 (dt, $J = 6,1, 8,2$ Hz, 1H), 7,16 (m, 4H), 6,94 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,72 (td, $J = 2,3, 9,0$ Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,56 (qd, $J = 6,8, 13,5$ Hz, 1H), 2,41 (ddd, $J = 6,4, 11,0, 17,2$ Hz, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,12 (dt, $J = 2,2, 12,8$ Hz, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,74 (tdd, $J = 6,5, 13,0, 19,1$ Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0758] Composto 240a: Um vaso de vidro com paredes espessas foi carregado com o composto 229 (200 mg, 0,459 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (188 mg, 0,688 mmol), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (53 mg, 0,046 mmol), fosfato de potássio trifásico (292 mg, 1,38 mmol), 1,4-dioxano (6 ml) e água (2 ml). A mistura foi purgada com N₂. O vaso de reação foi vedado e aquecido a 110°C por 22 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc e filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi lavado com KH₂PO₄ aquoso saturado e salmoura. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 240a (211 mg, 92% de rendimento) como um vidro branco. $m/z = 502$ (M+1).

[0759] Composto 241a: Uma solução de composto 240a (210 mg, 0,418 mmol) em THF (25 ml) foi tratada com HCl aquoso 3,0 N (1,39 ml, 4,17 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 23 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado, e concentrado para gerar o composto 241a (187 mg, 98% de rendimento) como um vidro branco e foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 458$ (M+1).

[0760] Composto 242a: O composto 241a (185 mg, 0,404 mmol) em formato de etila (25 ml, 311 mmol) foi resfriado até 0°C. Metóxido de sódio (5,4 M em MeOH, 0,75 ml, 4,05 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2,5 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O produto obtido foi dissolvido em EtOH (16 ml). HCl aquoso 6,0 N (0,67 ml, 4,02 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (42 mg, 0,604 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a 55°C por 19 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 242a (184 mg, 94% de rendimento) como um vidro amarelo, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 483$ (M+1).

[0761] Composto 243a: Uma solução de composto 242a (183 mg, 0,379 mmol) em MeOH (10 ml) foi tratada com carbonato de potássio (105 mg, 0,758 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 17 h e, então, aquecida a

55°C por 2 h. O solvente foi removido a *vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 60% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 243a (136 mg, 74% de rendimento) como um vidro amarelo. $m/z = 483$ (M+1).

[0762] T141: O composto 243a (135 mg, 0,279 mmol) em DMF anidro (4 ml) foi resfriado até 0°C sob N₂. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (44 mg, 0,15 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina (0,23 ml, 2,84 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc e lavada com KH₂PO₄ aquoso saturado. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T141 (94 mg, 70% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 481$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,53 (dt, $J = 6,0, 8,2$ Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 2,60 (qd, $J = 6,8, 13,6$ Hz, 1H), 2,53 (dd, $J = 3,9, 8,7$ Hz, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,83 (tt, $J = 9,1, 13,5$ Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0763] Composto 240b: Um vaso de vidro com paredes espessas foi carregado com o composto 229 (200 mg, 0,459 mmol), ácido (6-ciclopropilpiridin-3-il)borônico (112 mg, 0,687 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (53 mg, 0,046 mmol), fosfato de potássio trifásico (292 mg, 1,38 mmol), 1,4-dioxano (6 ml), e água (2 ml). A mistura foi purgada com N₂. O vaso de reação foi vedado e aquecido a 110°C por 23 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc e lavada com KH₂PO₄ aquoso saturado e salmoura. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 240b (93 mg, 43% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 474$ (M+1).

[0764] Composto 241b: Uma solução de composto 240b (93 mg, 0,196 mmol) em THF (10 ml) foi tratada com HCl aquoso 3,0 N (0,65 ml, 1,95 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 h e, então, concentrada. O resíduo

foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 241b (88 mg, rendimento quantitativo) como um vidro amarelo, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 430$ (M+1).

[0765] Composto 242b: O composto 241b (88 mg, $\leq 0,196$ mmol) em formato de etila (10 ml, 124 mmol) foi resfriado até 0°C. Metóxido de sódio (5,4 M em MeOH, 0,38 ml, 2,05 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2,5 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O produto obtido foi dissolvido em EtOH (10 ml). HCl aquoso 6,0 N (0,34 ml, 2,04 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (21 mg, 0,302 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 21 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 242b (90 mg, rendimento quantitativo) como um vidro amarelo e foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 455$ (M+1).

[0766] Composto 243b: Uma solução de composto 242b (90 mg, $\leq 0,196$ mmol) em MeOH (10 ml) foi tratada com carbonato de potássio (55 mg, 0,40 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h e, então, aquecida a 50°C por 4,5 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 60% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 243b (58 mg, 65% de rendimento) como um vidro amarelo. $m/z = 455$ (M+1)

[0767] T142: O composto 243b (57 mg, 0,125 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriado até 0 °C sob N₂. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (19,6 mg, 0,069 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina (0,10 ml, 1,24 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc e lavada com KH₂PO₄ aquoso saturado. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo

foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto T142 (45 mg, 79% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 453$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (s, 1H), 8,27 (dd, $J = 0,8, 2,3$ Hz, 1H), 7,64 (ddd, $J = 0,7, 2,3, 8,2$ Hz, 1H), 7,43 (dt, $J = 6,0, 8,1$ Hz, 1H), 7,17 (ddt, $J = 0,9, 2,5, 8,4$ Hz, 1H), 7,07 (td, $J = 0,7, 8,1$ Hz, 1H), 6,98 (ddd, $J = 0,9, 2,1, 7,9$ Hz, 1H), 6,94 (td, $J = 2,2, 8,9$ Hz, 1H), 2,59 (qd, $J = 6,8, 13,5$ Hz, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,99 (m, 4H).

[0768] Composto 240c: Um vaso de vidro com paredes espessas foi carregado com o composto 229 (183 mg, 0,420 mmol), ácido (3-morfolinofenil)borônico (131 mg, 0,633 mmol), fosfato de potássio trifásico (268 mg, 1,26 mmol), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (48,5 mg, 0,042 mmol), 1,4-dioxano (3 ml) e água (1 ml). A mistura foi purgada com N_2 . O vaso de reação foi vedado e aquecido a 110°C por 17 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc, e o produto precipitou. A mistura foi filtrada através de um filtro de Celite®, e lavada com EtOAc. O filtrado e a lavagem de EtOAc foram descartados. A torta do filtro foi completamente lavada com CH_2Cl_2 . O filtrado de CH_2Cl_2 foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 240c (151 mg, 69% de rendimento) como um sólido branco e foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 518$ (M+1).

[0769] Composto 241c: Uma solução de composto 240c (151 mg, 0,292 mmol) em THF (20 ml) foi tratada com HCl aquoso 3,0 N (0,97 ml, 2,91 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre CH_2Cl_2 e NaHCO_3 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 241c (121 mg, 87% de rendimento) como um sólido branco-sujo e foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 474$ (M+1).

[0770] Composto 242c: O composto 241c (120 mg, 0,253 mmol) em formato de etila (15 ml, 186 mmol) foi resfriado até 0°C . Metóxido de sódio (5,4 M em MeOH, 0,47 ml, 2,54 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O produto obtido foi dissolvido em EtOH (15 ml). HCl aquoso 6,0 N (0,42

ml, 2,52 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (26 mg, 0,37 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 3 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 242c (126 mg, rendimento quantitativo) como um vidro, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 499$ (M+1).

[0771] Composto 243c: Uma solução de composto 242c (125 mg, 0,251 mmol) em MeOH (15 ml) foi tratada com carbonato de potássio (69 mg, 0,50 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 50°C por 5 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 243c (84 mg, 67% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 499$ (M+1).

[0772] T143: Uma solução de composto 243c (83 mg, 0,17 mmol) em tolueno anidro (15 ml) sob nitrogênio foi tratada com DDQ (49 mg, 0,22 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 h e, então, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc). O produto obtido foi dissolvido em EtOAc e lavado com NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto T143 (30 mg, 36% de rendimento) como um sólido laranja. $m/z = 497$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (s, 1H), 7,40 (dt, $J = 6,1, 8,2$ Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,94 (td, $J = 2,2, 9,0$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 2,6, 8,4$ Hz, 1H), 6,73 (td, $J = 1,2, 7,7$ Hz, 1H), 3,82 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,55 (m, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,82 (tt, $J = 8,3, 13,2$ Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0773] Composto 240d: Um vaso de vidro com paredes espessas foi carregado com o composto 229 (170 mg, 0,390 mmol), ácido 2-(ciclopropilpiridin-4-il)borônico (95 mg, 0,58 mmol) tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (45 mg, 0,039 mmol), fosfato de potássio trifásico (248 mg, 1,17 mmol), 1,4-dioxano (3 ml) e água (1 ml). A mistura foi purgada com N₂. O vaso de reação foi vedado e aquecido a 110°C por 19 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc e lavada com salmoura. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O

resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 240d (79 mg, 43% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 474$ (M+1).

[0774] Composto 241d: Uma solução de composto 240d (114 mg, 0,241 mmol) em THF (20 ml) foi tratada com HCl aquoso 3,0 N (0,80 ml, 2,40 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 23 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 241d (121 mg, rendimento quantitativo) como um vidro amarelo e foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 430$ (M+1).

[0775] Composto 242d: O composto 241d (120 mg, $\leq 0,241$ mmol) em formato de etila (15 ml, 186 mmol) foi resfriado até 0°C. Metóxido de sódio (5,4 M em MeOH, 0,52 ml, 2,81 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 26 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O produto obtido foi dissolvido em EtOH (15 ml). HCl aquoso 6,0 N (0,47 ml, 2,82 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (29 mg, 0,42 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 242d (152 mg, rendimento quantitativo) como um óleo viscoso marrom, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 455$ (M+1).

[0776] Composto 243d: Uma solução de composto 242d (150 mg, $< 0,241$ mmol) em MeOH (20 ml) foi tratada com carbonato de potássio (91 mg, 0,66 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 14 h e, então, aquecida a 50°C por 5,5 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 243d (50 mg, 46% de rendimento) como um vidro amarelo. $m/z = 455$ (M+1).

[0777] T144: O composto 243d (50 mg, 0,11 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriado até 0 °C sob N₂. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (17 mg,

0,059 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina (0,09 ml, 1,11 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc e lavada com KH₂PO₄ aquoso saturado. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto T144 (34 mg, 68% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 453$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,47 (dt, $J = 6,0, 8,1$ Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,81 (dd, $J = 1,7, 5,2$ Hz, 1H), 2,59 (qd, $J = 6,8, 13,5$ Hz, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,82 (tt, $J = 8,8, 13,3$ Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,93 (m, 4H).

[0778] Composto 244: A uma mistura de composto 222 (1,665 g, 4,82 mmol) em EtOH (33 ml), foi adicionado acetato de amônio (3,716 g, 48,20 mmol) e 3-bromobenzaldeído (1,784 g, 9,64 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada sob N₂ à temperatura ambiente por 60 h e, então, refluxada por 24 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc (60 ml) e lavado com NaHCO₃ aquoso saturado (2 × 30 ml) e água (30 ml). O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 244 (1,815 g, 74% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 511/513$ (M+1)

[0779] Composto 245: Uma solução de composto 244 (1,815 g, 3,55 mmol) em THF (90 ml) foi tratada com HCl aquoso 3 N (11,5 ml, 34,5 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ por 20 h e, então, concentrada. O resíduo foi resfriado até 0°C. NaOH aquoso 1 N (35 ml, 35 mmol) e NaHCO₃ aquoso saturado (30 ml) foram adicionados sequencialmente. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 × 30 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 245 (1,538 g, 93% de rendimento) como um sólido vermelho. $m/z = 467/469$ (M+1).

[0780] Composto 246: Uma solução do composto 245 (300 mg, 0,64 mmol) em formato de etila (1,6 ml, 19,89 mmol) foi tratada com metóxido de sódio (25% em peso em MeOH, 1,47 ml, 6,42 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h e, então, resfriada até 0°C. HCl aquoso 6 N (1,07 ml, 6,42 mmol), EtOH (6,5 ml) e cloridrato de hidroxilamina (67 mg, 0,96 mmol) foram adicionados sequencialmente. A mistura foi agitada a 55°C por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc (50 ml) e lavado com água (2 × 20 ml). O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 246 (170 mg, 54% de rendimento) como um sólido marrom-claro. $m/z = 492/494$ (M+1)

[0781] Composto 247: A uma solução de composto 246 (170 mg, 0,35 mmol) em MeOH (3,5 ml), foi adicionado metóxido de sódio (25% em peso em MeOH, 0,158 ml, 0,69 mmol). A mistura foi aquecida sob N₂ a 55°C por 3 h e, então, resfriada até a temperatura ambiente. 10% de NaH₂PO₄ aquoso (10 ml) foram adicionados. A mistura foi extraída com EtOAc (2 × 20 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 247 (158 mg, 93% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 492/494$ (M+1)

[0782] T145: Composto 247 (80 mg, 0,16 mmol) e 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (23 mg, 0,081 mmol) foram pesados num frasco e resfriados até 0°C sob N₂. DMF (1,6 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h. Piridina (39 µl, 0,49 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 55°C por 4 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc (20 ml) e lavada com água (3 × 15 ml). O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 80% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T145 (19 mg, 24% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 490/492$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (s, 1H), 7,63 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,18 (ddt, $J = 0,9, 2,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,14 (td, $J = 1,4, 7,8$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,97 (ddd, $J = 0,9, 2,0, 7,9$ Hz, 1H), 6,94 (td, $J = 2,2, 8,8$ Hz, 1H), 2,55 (m, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,82 (tt, $J = 9,2, 13,1$ Hz, 1H),

1,51 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0783] Composto 248a: Composto 247 (74,6 mg, 0,152 mmol), ácido piridin-4-ilborônico (27,9 mg, 0,227 mmol), K_3PO_4 (96,5 mg, 0,455 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (8,8 mg, 0,0076 mmol) foram pesados num frasco de micro-ondas. Uma mistura de 1,4-dioxano (1 ml) e DMF (0,5 ml) foi borbulhada com N_2 por 5 min e adicionada. A mistura foi espargida com N_2 por mais 5 min e, então, aquecida num sintetizador de micro-ondas Biotage a 90°C por 4 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi particionada entre EtOAc (20 ml) e 10% de NaH_2PO_4 (10 ml). A camada orgânica foi separada. A camada foi extraída com EtOAc (2×10 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de acetona em hexanos) para gerar o composto 248a (59 mg, 79% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 491$ (M+1).

[0784] T146: Composto 248a (56 mg, 0,11 mmol) e 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (16 mg, 0,056 mmol) foram pesados num frasco e resfriados até 0°C sob N_2 . DMF (1,1 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h. Piridina (28 μ l, 0,35 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 55°C por 4 hora e, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc (20 ml) e lavada com água (3×15 ml). O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 80% de acetona em hexanos) para gerar o composto T146 (43 mg, 77% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 489$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 8,64 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,47 (dt, $J = 6,1, 8,2$ Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,21 (ddt, $J = 0,9, 2,5, 8,3$ Hz, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,99 (td, $J = 2,2, 8,9$ Hz, 1H), 2,58 (m, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,84 (tt, $J = 9,0, 13,2$ Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0785] Composto 248b: Composto 247 (85 mg, 0,17 mmol), ácido pirimidin-5-ilborônico (32 mg, 0,26 mmol), K_3PO_4 (110 mg, 0,52 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (10 mg, 0,0086 mmol) foram pesados num frasco de micro-ondas. Uma mistura de 1,4-dioxano (1 ml) e DMF (0,5 ml) foi borbulhada com N_2 por 5 min e adicionada. A mistura foi espargida com N_2 por mais 5 min e, então, aquecida num sintetizador de micro-ondas Biotage a 90°C por 3 h. Após resfriada até

a temperatura ambiente, a mistura foi particionada entre EtOAc (20 ml) e 10% de NaH₂PO₄ (10 ml). A camada orgânica foi separada. A camada foi extraída com EtOAc (2 × 10 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de acetona em hexanos) para gerar o composto 248b (73 mg, 86% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 492$ (M+1).

[0786] T147: Uma solução de composto 248b (70 mg, 0,14 mmol) em DMF (2 ml) foi resfriada até 0°C. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (20 mg, 0,071 mmol) em DMF (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 2 h. Piridina (34 µl, 0,43 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 55°C de um dia para o outro e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de EtOAc em hexanos) para gerar produto parcialmente purificado e foi purificado novamente por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 30% de acetona em CH₂Cl₂) para gerar o composto T147 (25 mg, 36% de rendimento) como um sólido rosa-pálido. $m/z = 490$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,20 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,65 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,98 (td, $J = 2,3, 9,0$ Hz, 1H), 2,57 (m, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0787] Composto 248c: O composto 248c (sólido branco-sujo, 75 mg, 85% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 247 (85 mg, 0,17 mmol), ácido (5-fluoropiridin-3-il)borônico (36 mg, 0,26 mmol), K₃PO₄ (110 mg, 0,52 mmol) e tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (10 mg, 0,0086 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 248b. O composto 248c foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 100% de acetona em hexanos). $m/z = 509$ (M+1).

[0788] T148: Uma solução de composto 248c (75 mg, 0,15 mmol) em DMF (2 ml) foi resfriada até 0°C. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (21 mg, 0,074 mmol) em DMF (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 2 h. Piridina (35 µl, 0,44 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 55°C de um dia para o outro e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc e

lavada com água. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de acetona em CH₂Cl₂) para gerar composto T148 (30 mg, 40% de rendimento) como um sólido rosa-pálido. m/z = 507 (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (s, 1H), 8,44 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,44 (m, 5H), 7,22 (ddt, J = 0,9, 2,5, 8,4 Hz, 1H), 7,05 (ddd, J = 0,9, 2,0, 7,9 Hz, 1H), 6,98 (td, J = 2,3, 8,8 Hz, 1H), 2,58 (m, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

[0789] Composto 248d: O composto 248d (sólido branco-sujo, 46 mg, 54% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 247 (85 mg, 0,17 mmol), ácido (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)borônico (33 mg, 0,26 mmol), K₃PO₄ (110 mg, 0,52 mmol) e tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (10 mg, 0,0086 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 248b. O composto 248d foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de acetona em CH₂Cl₂). m/z = 494 (M+1).

[0790] T149: Uma solução de composto 248d (46 mg, 0,093 mmol) em DMF (2 ml) foi resfriada até 0°C. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (13 mg, 0,047 mmol) em DMF (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 2 h. Piridina (22 mg, 0,28 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 55°C de um dia para o outro e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de acetona em CH₂Cl₂) para gerar o composto T149 (18 mg, 39% de rendimento) como um sólido branco-sujo. m/z = 492 (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (s, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (ddt, J = 0,9, 2,6, 8,3 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,01 (ddd, J = 1,0, 2,0, 7,9 Hz, 1H), 6,97 (td, J = 2,3, 8,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,56 (m, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

[0791] Composto 248e: O composto 248e (sólido branco-sujo, 60 mg, 77% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 247 (75 mg, 0,15 mmol), ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borônico (32 mg, 0,23 mmol), K₃PO₄ (97 mg, 0,46 mmol) e tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (8,8 mg, 0,0076 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 248a. A mistura de

reação foi aquecida em sintetizador de micro-ondas Biotage a 90°C por 3 h. O composto 248e foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de acetona em CH₂Cl₂). $m/z = 509$ (M+1).

[0792] T150: Uma solução de composto 248e (60 mg, 0,12 mmol) em DMF (2 ml) foi resfriada até 0°C. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (17 mg, 0,059 mmol) em DMF (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 2 h. Piridina (28 mg, 0,35 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 55°C de um dia para o outro e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de acetona em CH₂Cl₂) para gerar o composto T150 (27 mg, 45% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 507$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (s, 1H), 7,53 (ddd, $J = 1,2, 1,8, 7,9$ Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,10 (t, $J = 0,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,04 (ddd, $J = 0,9, 2,0, 7,9$ Hz, 1H), 6,96 (td, $J = 2,3, 8,9$ Hz, 1H), 2,55 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0793] Composto 248f: O composto 248f (sólido branco-sujo, 51 mg, 60% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 247 (85 mg, 0,17 mmol), ácido (1-metil-1*H*-pirazol-5-il)borônico (33 mg, 0,26 mmol), K₃PO₄ (110 mg, 0,52 mmol) e tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (10 mg, 0,0086 mmol) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 248b. O composto 248f foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de acetona em CH₂Cl₂). $m/z = 494$ (M+1).

[0794] T151: Uma solução de composto 248f (51 mg, 0,10 mmol) em DMF (2 ml) foi resfriada até 0°C. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (15 mg, 0,052 mmol) em DMF (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 2 h. Piridina (25 mg, 0,31 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 55°C de um dia para o outro e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 50% de acetona em CH₂Cl₂) para gerar o composto T151 (34 mg, 67% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 492$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,64

(s, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,39 (dd, $J = 7,7, 8,2$ Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,18 (ddt, $J = 0,9, 2,5, 8,4$ Hz, 1H), 7,03 (ddd, $J = 0,9, 2,1, 7,9$ Hz, 1H), 6,97 (td, $J = 2,3, 8,8$ Hz, 1H), 6,14 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,56 (m, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0795] Composto 249: Uma mistura de composto 173 (0,33 g, 1,31 mmol), 3-aminopiridina (0,18 g, 1,91 mmol) e uma quantidade catalítica de ácido *p*-toluenossulfônico mono-hidratado em benzeno foi refluxada de um dia para o outro com armadilha de Dean Stark para remoção de água. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e particionada entre EtOAc (50 ml) e KH_2PO_4 saturado aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com NaHCO_3 aquoso saturado (50 ml) e NaCl saturado aquoso (50 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 249 (0,14 g, 33% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 329$ (M+1)

[0796] Composto 250: Um vaso de vidro com paredes espessas foi carregado com composto 249 (600 mg, 1,82 mmol) e EtOH (22 ml). Acetato de amônio (1,44 g, 18,68 mmol) e 37% de solução aquosa de formalina (0,74 ml, 9,10 mmol) foram adicionados. O vaso foi vedado, e a mistura de reação foi aquecida a 60°C por 17 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com NaHCO_3 aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 8% de MeOH em EtOAc) para gerar o composto 250 (529 mg, 86% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 340$ (M+1).

[0797] Composto 251: A uma solução de composto 250 (528 mg, 1,56 mmol) em acetonitrila anidra (25 ml) a 0°C sob nitrogênio, foi adicionada *N*-bromossuccinimida (333 mg, 1,87 mmol). A mistura de reação foi mantida a 0°C por 1 h e, então, deixada amornar até a temperatura ambiente. Após 2,5 h, a mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 251 (669 mg, rendimento quantitativo) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 418/420$ (M+1).

[0798] Composto 252a: Um vaso de vidro com paredes espessas foi carregado com o composto 251 (250 mg, 0,597 mmol), ácido 4-bifenilborônico (177

mg, 0,894 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)-paládio(0) (69 mg, 0,060 mmol), fosfato de potássio trifásico (380 mg, 1,79 mmol), 1,4-dioxano (6 ml) e água (2 ml). O vaso foi purgado com N₂ e, então, vedado. A mistura de reação foi aquecida a 110°C por 21 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc e filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi lavado com KH₂PO₄ aquoso saturado e salmoura. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 60% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 252a (208 mg, 71% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 492$ (M+1).

[0799] Composto 253a: Uma solução de composto 252a (205 mg, 0,416 mmol) em THF (15 ml) foi tratada com HCl aquoso 3,0 N (1,38 ml, 4,14 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 26 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 253a (178 mg, 96% de rendimento) como um sólido branco e foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 448$ (M+1).

[0800] Composto 254a: O composto 253a (178 mg, 0,398 mmol) em formato de etila (24 ml, 298 mmol) foi resfriado até 0°C. Metóxido de sódio (5,4 M em MeOH, 0,74 ml, 4,00 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O produto obtido foi dissolvido em EtOH (15 ml). HCl aquoso 6,0 N (0,66 ml, 3,96 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (41 mg, 0,59 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 20 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 254a (191 mg, quantitativo) como um vidro e foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 473$ (M+1).

[0801] Composto 255a: Uma solução de 254a (190 mg, < 0,398 mmol) em MeOH (10 ml) foi tratada com carbonato de potássio (111 mg, 0,804 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h e, então, aquecida a 55°C por 2 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e

KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 255a (157 mg, 83% de rendimento) como um vidro. $m/z = 473$ (M+1).

[0802] T152: Uma solução de composto 255a (155 mg, 0,328 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (52 mg, 0,182 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina anidra (0,27 ml, 3,34 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com KH₂PO₄ aquoso saturado. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto T152 (117 mg, 76% de rendimento) como um sólido laranja. $m/z = 471$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,57 (dd, $J = 0,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (m, 6H), 2,57 (m, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0803] Composto 252b: O composto 252b (sólido branco, 187 mg, 68% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 251 (250 mg, 0,597 mmol), ácido 4-isopropilfenilborônico (147 mg, 0,896 mmol), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (69 mg, 0,060 mmol), fosfato de potássio trifásico (380 mg, 1,79 mmol) em 1,4-dioxano (6 ml), e água (2 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 252a. A mistura de reação foi aquecida a 110°C por 23 h. O composto 252b foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 60% de EtOAc em hexanos). $m/z = 458$ (M+1).

[0804] Composto 253b: Uma solução de composto 252b (184 mg, 0,402 mmol) em THF (15 ml) foi tratada com HCl aquoso 3,0 N (1,34 ml, 4,02 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 27 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 253b (160 mg, 96% de rendimento) como um vidro transparente e foi

usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 414$ (M+1).

[0805] Composto 254b: O composto 253b (160 mg, 0,386 mmol) em formato de etila (22 ml, 273 mmol) foi resfriado até 0°C. Metóxido de sódio (5,4 M em MeOH, 0,71 ml, 3,83 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O produto obtido foi dissolvido em EtOH (15 ml). HCl aquoso 6,0 N (0,64 ml, 3,84 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (40 mg, 0,58 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 18 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 254b (175 mg, quantitativo) como um vidro, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 439$ (M+1).

[0806] Composto 255b: Uma solução de 254b (174 mg, $\leq 0,386$ mmol) em MeOH (10 ml) foi tratada com carbonato de potássio (109 mg, 0,790 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h e, então, aquecida a 55°C por 2 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 255b (147 mg, 87% de rendimento) como um vidro. $m/z = 439$ (M+1).

[0807] T153: Uma solução de composto 255b (145 mg, 0,331 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (52 mg, 0,182 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina anidra (0,27 ml, 3,34 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com KH₂PO₄ aquoso saturado. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto T153 (110 mg, 76% de rendimento) como um sólido laranja. $m/z = 437$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (m,

2H), 8,51 (dd, $J = 0,7, 2,6$ Hz, 1H), 7,51 (ddd, $J = 1,6, 2,5, 8,1$ Hz, 1H), 7,40 (ddd, $J = 0,8, 4,8, 8,1$ Hz, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 2,85 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,56 (m, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

[0808] Composto 252c: O composto 252c (sólido branco, 246 mg, 74% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 251 (300 mg, 0,717 mmol), ácido quinolina-4-borônico (186 mg, 1,075 mmol), tetracis(trifenil-fosfina)paládio(0) (83 mg, 0,072 mmol), fosfato de potássio tribásico (456 mg, 2,15 mmol) em 1,4-dioxano (6 ml), e água (2 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 252a. A mistura de reação foi aquecida a 90°C por 14 h. O composto 252c foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 10% de MeOH em EtOAc). $m/z = 467$ (M+1).

[0809] Composto 253c: Uma solução de composto 252c (245 mg, 0,525 mmol) em THF (25 ml) foi tratada com HCl aquoso 3,0 N (1,75 ml, 5,25 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 253c (210 mg, 95% de rendimento) como um vidro, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 423$ (M+1).

[0810] Composto 254c: O composto 253c (210 mg, 0,497 mmol) em formato de etila (28 ml, 348 mmol) foi resfriado até 0°C. Metóxido de sódio (5,4 M em MeOH, 0,92 ml, 4,97 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O produto obtido foi dissolvido em EtOH (18 ml). HCl aquoso 6,0 N (0,83 ml, 4,98 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (52 mg, 0,75 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 20 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 254c (213 mg, 96% de rendimento) como um vidro amarelo e foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 448$ (M+1).

[0811] Composto 255c: Uma solução de 254c (212 mg 0,474 mmol) em MeOH

(10 ml) foi tratada com carbonato de potássio (131 mg, 0,949 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h e, então, aquecida a 55°C por 4 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 11% de MeOH em EtOAc) para gerar o composto 255c (182 mg, 86% de rendimento) como um vidro amarelo. $m/z = 448$ (M+1).

[0812] T154: Uma solução de composto 255c (180 mg, 0,402 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (63 mg, 0,220 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina anidra (0,33 ml, 4,08 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com KH₂PO₄ aquoso saturado. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 10% de MeOH em EtOAc) para gerar o composto T154 (104 mg, 58% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 446$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,57 (dd, $J = 1,5, 4,8$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 0,8, 2,6$ Hz, 1H), 8,23 (ddd, $J = 0,7, 1,5, 8,4$ Hz, 1H), 8,13 (ddd, $J = 0,6, 1,3, 8,4$ Hz, 1H), 7,76 (ddd, $J = 1,5, 6,9, 8,4$ Hz, 1H), 7,62 (ddd, $J = 1,3, 6,9, 8,3$ Hz, 1H), 7,36 (ddd, $J = 1,6, 2,6, 8,1$ Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 2,65 (m, 3H), 2,27 (dt, $J = 2,2, 12,9$ Hz, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,91 (ddt, $J = 6,8, 10,6, 13,2$ Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0813] Composto 252d: O composto 252d (sólido branco, 253 mg, 67% de rendimento) foi sintetizado a partir de composto 251 (320 mg, 0,764 mmol), ácido 3-bifenilborônico (227 mg, 1,14 mmol), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (88 mg, 0,076 mmol), fosfato de potássio trifásico (486 mg, 2,29 mmol) em 1,4-dioxano (6 ml) e água (2 ml) usando o mesmo procedimento conforme descrito para a síntese de composto 252a. A mistura de reação foi aquecida a 110°C por 16 h. O composto 252d foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 60% de EtOAc em hexanos). $m/z = 492$ (M+1).

[0814] Composto 253d: Uma solução de composto 252d (253 mg, 0,514 mmol) em THF (25 ml) foi tratada com HCl aquoso 3,0 N (1,71 ml, 5,13 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 21 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 253d (230 mg, rendimento quantitativo) como um vidro e foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 448$ (M+1).

[0815] Composto 254d: O composto 253d (230 mg, 0,514 mmol) em formato de etila (32 ml, 398 mmol) foi resfriado até 0°C. Metóxido de sódio (5,4 M em MeOH, 0,95 ml, 5,13 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O produto obtido foi dissolvido em EtOH (32 ml). HCl aquoso 6,0 N (0,86 ml, 5,16 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (54 mg, 0,78 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 17 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 254d (254 mg, rendimento quantitativo) como um vidro amarelo e foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 473$ (M+1).

[0816] Composto 255d: Uma solução de 254d (252 mg < 0,514 mmol) em MeOH (20 ml) foi tratada com carbonato de potássio (147 mg, 1,06 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 55°C por 4 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 255d (185 mg, 76% de rendimento) como um vidro. $m/z = 473$ (M+1).

[0817] T155: Uma solução de composto 255d (147 mg, 0,311 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (49 mg, 0,171 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, piridina anidra (0,25 ml, 3,09 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com KH₂PO₄ aquoso saturado. A

camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 80% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T155 (117 mg, 80% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 471$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (dd, $J = 1,5, 4,8$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,57 (dd, $J = 0,8, 2,6$ Hz, 1H), 7,58 (dt, $J = 0,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,33 (m, 2H), 7,23 (ddd, $J = 1,2, 1,8, 7,8$ Hz, 1H), 2,58 (m, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0818] Composto 256: A uma solução de composto 173 (1,5 g, 5,94 mmol) em benzeno (50 ml), foram adicionados 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (0,72 g, 7,41 mmol) e ácido *p*-toluenossulfônico mono-hidratado (0,11 g, 0,59 mmol). A mistura foi refluxada por 4 dias com armadilha de Dean Stark para remoção de água, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em CH₂Cl₂) para gerar o composto 256 (1,0 g, 51% de rendimento) como um sólido marrom. $m/z = 332$ (M+1).

[0819] Composto 257a: Uma mistura de composto 256 (0,23 g, 0,69 mmol) em EtOH absoluto (5 ml) foi tratada com 4-isopropilbenzaldeído (0,21 g, 1,42 mmol) e acetato de amônio (0,54 g, 7,01 mmol) sequencialmente. A solução foi agitada a 60°C de um dia para o outro, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi triturado com EtOAc e filtrado. A torta do filtro foi lavada com EtOAc. O filtrado e a lavagem combinados foram concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 257a (283 mg, 88% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 461$ (M+1).

[0820] Composto 258a: O composto 257a (0,278 g, 0,60 mmol) foi absorvido em THF (15 ml). HCl aquoso 3 N (9 ml, 27 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi neutralizado por adição de NaHCO₃ saturado aquoso até pH 7. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 258a (0,27 g, rendimento quantitativo) como um sólido amarelo. $m/z = 417$ (M+1).

[0821] Composto 259a: O composto 258a (0,269 g, $\leq 0,60$ mmol) foi misturado com formato de etila (15 ml, 186 mmol) e tratado com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,46 g, 2,55 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, tratada com KH_2PO_4 saturado aquoso para ajustar o pH em 5. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 259a (0,295 g, rendimento quantitativo) como um sólido laranja. $m/z = 445$ (M+1).

[0822] Composto 260a: Uma mistura de composto 259a (0,295 g, 0,60 mmol) em EtOH (15 ml) foi tratada com cloridrato de hidroxilamina (91 mg, 1,31 mmol). A mistura foi aquecida a 50°C de um dia para o outro, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com NaHCO_3 aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em CH_2Cl_2) para gerar o composto 260a (0,223 g, 84% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 442$ (M+1).

[0823] Composto 261a: Uma mistura de composto 260a (0,223 g, 0,50 mmol) em MeOH (10 ml) foi tratada com carbonato de potássio (0,279 g, 2,02 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 261a (0,168 g, 75%) como um sólido amarelo. $m/z = 442$ (M+1).

[0824] T156: Uma solução de composto 261a (0,166 g, 0,38 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (54 mg, 0,19 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 30 minutos e, então, piridina anidra (0,30 ml, 3,71 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada a 50°C por 4 h e à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com água, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em CH_2Cl_2) para gerar composto T156 (85 mg, 51% de rendimento) como um sólido laranja. $m/z = 440$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz,

CDCl_3) δ 8,65 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,88 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,53 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,80 (ddt, $J = 7,4, 10,2, 13,3$ Hz, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

[0825] Composto 257b: Uma mistura de composto 256 (0,25 g, 0,75 mmol) em EtOH absoluto (10 ml) foi tratada com 3-clorobenzaldeído (0,21 g, 1,49 mmol) e acetato de amônio (0,58 g, 7,52 mmol) sequencialmente. A solução foi agitada a 60°C de um dia para o outro; resfriada até a temperatura ambiente; e concentrada. O resíduo foi triturado com EtOAc e filtrado. A torta do filtro foi lavada com EtOAc. O filtrado e a lavagem combinados foram concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em CH_2Cl_2) para gerar o composto 257b (330 mg, 97% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 453$ (M+1).

[0826] Composto 258b: O composto 257b (0,33 g, 0,73 mmol) foi absorvido em THF (15 ml). HCl aquoso 3 N (9 ml, 27 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi neutralizado por adição de NaHCO_3 saturado aquoso até pH 7. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 258b (0,29 g, 97% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 409$ (M+1).

[0827] Composto 259b: O composto 258b (0,291 g, 0,71 mmol) foi misturado com formato de etila (15 ml, 186 mmol) e tratado com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,51 g, 2,83 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, tratada com KH_2PO_4 saturado aquoso para ajustar o pH em 5. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 ; filtrado e concentrado para gerar o composto 259b (0,291 g, 94% de rendimento) como um sólido laranja $m/z = 437$ (M+1).

[0828] Composto 260b: Uma mistura de composto 259b (0,291 g, 0,67 mmol) em EtOH (15 ml) foi tratada com cloridrato de hidroxilamina (0,102 g, 1,47 mmol). A mistura foi aquecida a 50°C de um dia para o outro, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com NaHCO_3 aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O

resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em CH₂Cl₂) para gerar o composto 260b (0,171 g, 59% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 434$ (M+1).

[0829] Composto 261b: Uma mistura de composto 260b (0,171 g, 0,39 mmol) em MeOH (10 ml) foi tratada com carbonato de potássio (0,22 g, 1,59 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 261b (0,183 g, rendimento quantitativo) como um sólido amarelo. $m/z = 434$ (M+1).

[0830] T157: Uma solução de composto 261b (0,182 g, 0,42 mmol) em DMF anidro (4 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (60 mg, 0,21 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 30 minutos e, então, piridina anidra (0,40 ml, 4,95 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada a 50°C por 4 h e à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com água, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em CH₂Cl₂) para gerar o composto T157 (120 mg, 66% de rendimento) como um sólido bege. $m/z = 432$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,53 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0831] Composto 257c: Uma mistura de composto 256 (0,25 g, 0,75 mmol) em EtOH absoluto (10 ml) foi tratada com 3,4-diclorobenzaldeído (0,26 g, 1,49 mmol) e acetato de amônio (0,58 g, 7,52 mmol) sequencialmente. A solução foi agitada a 60°C de um dia para o outro, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi triturado com EtOAc e filtrado. A torta do filtro foi lavada com EtOAc. O filtrado e a lavagem combinados foram concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em CH₂Cl₂) para gerar o composto 257c (283 mg, 77% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 487$ (M+1).

[0832] Composto 258c: O composto 257c (0,282 g, 0,58 mmol) foi absorvido

em THF (10 ml). HCl aquoso 3 N (6 ml, 18 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi neutralizado por adição de NaHCO₃ saturado aquoso até pH 7. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 258c (0,25 g, 97% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 443$ (M+1).

[0833] Composto 259c: O composto 258c (0,22 g, 0,50 mmol) foi misturado com formato de etila (15 ml, 186 mmol) e tratado com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,35 g, 1,94 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, tratada com KH₂PO₄ saturado aquoso para ajustar o pH em 5. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 259c (0,229 g, 98% de rendimento) como um sólido bege. $m/z = 471$ (M+1).

[0834] Composto 260c: Uma mistura de composto 259c (0,229 g, 0,49 mmol) em EtOH (15 ml) foi tratada com cloridrato de hidroxilamina (75 mg, 1,08 mmol). A mistura foi aquecida a 50°C de um dia para o outro, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em CH₂Cl₂) para gerar o composto 260c (0,192 g, 84% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 468$ (M+1).

[0835] Composto 261c: Uma mistura de composto 260c (0,192 g, 0,41 mmol) em MeOH (10 ml) foi tratada com carbonato de potássio (0,23 g, 1,67 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em CH₂Cl₂) para gerar o composto 261c (0,182 g, 95% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 468$ (M+1).

[0836] T158: Uma solução de composto 261c (0,182 g, 0,39 mmol) em DMF anidro (4 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (60 mg, 0,21 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura

foi agitada a 0°C por 30 minutos e, então, piridina anidra (0,40 ml, 4,95 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada a 50°C por 4 h e à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com água, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em CH₂Cl₂) para gerar o composto T158 (0,118 g, 65% de rendimento) como um sólido bege. m/z = 466 (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (s, 1H), 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,53 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,80 (ddt, J = 7,3, 10,2, 13,4 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

[0837] Composto 257d: Uma mistura de composto 256 (0,225 g, 0,68 mmol) em EtOH absoluto (10 ml) foi tratada com 3-(piridin-4-il)benzaldeído (0,25 g, 1,36 mmol) e acetato de amônio (0,52 g, 6,75 mmol) sequencialmente. A solução foi agitada a 60°C de um dia para o outro, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi triturado com EtOAc e filtrado. A torta do filtro foi lavada com EtOAc. O filtrado e a lavagem combinados foram concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em CH₂Cl₂) para gerar o composto 257d (300 mg, 89% de rendimento) como um sólido branco. m/z = 496 (M+1).

[0838] Composto 258d: O composto 257d (0,30 g, 0,61 mmol) foi absorvido em THF (15 ml). HCl aquoso 3 N (9 ml, 27 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi neutralizado por adição de NaHCO₃ saturado aquoso até pH 7. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 258d (0,30 g, rendimento quantitativo) como um sólido branco. m/z = 452 (M+1).

[0839] Composto 259d: O composto 258d (0,30 g, $\leq$ 0,61 mmol) foi misturado com formato de etila (15 ml, 186 mmol) e tratado com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,55 g, 3,05 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, tratada com KH₂PO₄ saturado aquoso para ajustar o pH em 5. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 259d (0,32 g, rendimento

quantitativo) como um sólido amarelo. $m/z = 480$ (M+1).

[0840] Composto 260d: Uma mistura de composto 259d (0,32 g, $\leq 0,61$ mmol) em EtOH (15 ml) foi tratada com cloridrato de hidroxilamina (0,12 g, 1,72 mmol). A mistura foi aquecida a 50°C de um dia para o outro, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de MeOH em EtOAc) para gerar o composto 260d (0,148 g, 51% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 477$ (M+1).

[0841] Composto 261d: Uma mistura de composto 260d (0,148 g, 0,31 mmol) em MeOH (10 ml) foi tratada com carbonato de potássio (0,17 g, 1,23 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em CH₂Cl₂) para gerar o composto 261d (0,148 g, 100% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 477$ (M+1).

[0842] T159: Uma solução de composto 261d (0,148 g, 0,31 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (44 mg, 0,15 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 30 minutos e, então, piridina anidra (0,40 ml, 4,95 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada a 50°C por 4 h e à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com água, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 10% de MeOH em EtOAc) para gerar o composto T159 (48 mg, 33% de rendimento) como um sólido laranja. $m/z = 475$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (m, 3H), 7,81 (m, 1H), 7,48 (m, 6H), 7,35 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,55 (m, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0843] Composto 262: Uma mistura de composto 256 (0,25 g, 0,75 mmol) em EtOH absoluto (5 ml) foi tratada com formaldeído (37% em peso em água, 0,122 g, 1,50 mmol) e acetato de amônio (0,58 g, 7,52 mmol) sequencialmente. A solução foi

agitada a 60°C de um dia para o outro, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi triturado com EtOAc e filtrado. A torta do filtro foi lavada com EtOAc. O filtrado e a lavagem combinados foram concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 10% MeOH em EtOAc) para gerar o composto 262 (200 mg, 78% de rendimento) como um óleo viscoso. $m/z = 343$ (M+1).

[0844] Composto 263: O composto 262 (200 mg, 0,58 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (18 ml) e resfriado até 0°C. Uma solução de *N*-bromossuccinimida (0,108 g, 0,61 mmol) em acetonitrila (5 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi gradualmente amornada até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em CH₂Cl₂) para gerar o composto 263 (0,26 g, rendimento quantitativo) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 421/423$ (M+1).

[0845] Composto 264: Um vaso de reação foi carregado com o composto 263 (0,26 g, ≤ 0,58 mmol) e dimetoxietano (20 ml). Ácido (2-morfolinopiridin-4-il)borônico (0,16 g, 0,77 mmol), carbonato de potássio (0,25 g, 1,81 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,15 g, 0,13 mmol) e água (5 ml) foram adicionados. A mistura de reação foi purgada com nitrogênio por 10 min. O vaso de reação foi vedado e aquecido a 90°C de um dia para o outro. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e salmoura. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 10% de MeOH em EtOAc) para gerar o composto 264 (0,196 g, 67% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 505$ (M+1).

[0846] Composto 265: O composto 264 (0,194 g, 0,38 mmol) foi absorvido em THF (8 ml). HCl aquoso 3 N (5 ml, 15 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi neutralizado por adição de NaHCO₃ saturado aquoso até pH 7. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 265 (0,179 g, rendimento quantitativo) como um sólido branco. $m/z = 461$

(M+1).

[0847] Composto 266: O composto 265 (0,177 g, 0,38 mmol) foi misturado com formato de etila (12 ml, 149 mmol) e tratado com metóxido de sódio (30% em peso em MeOH, 0,28 g, 1,55 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, tratada com KH_2PO_4 saturado aquoso para ajustar o pH em 5. A mistura foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 266 (0,185 g, 99% de rendimento) como um sólido laranja $m/z = 489$ (M+1).

[0848] Composto 267: Uma mistura de composto 266 (0,185 g, 0,38 mmol) em EtOH (10 ml) foi tratada com cloridrato de hidroxilamina (0,12 g, 1,73 mmol). A mistura foi aquecida a 50°C de um dia para o outro, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com NaHCO_3 aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de MeOH em EtOAc) para gerar o composto 267 (0,140 g, 76% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 486$ (M+1).

[0849] Composto 268: Uma mistura de composto 267 (0,138 g, 0,28 mmol) em MeOH (10 ml) foi tratada com carbonato de potássio (0,16 g, 1,16 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 268 (0,135 g, 98% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 486$ (M+1).

[0850] T160: Uma solução de composto 268 (0,132 g, 0,27 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (39 mg, 0,14 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 30 minutos e, então, piridina anidra (0,30 ml, 3,71 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada a 50°C por 4 h e à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH_2PO_4 aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com água, seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto T160 (58 mg, 45% de rendimento) como um sólido bege. $m/z = 484$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (s, 1H),

8,06 (dd, $J = 0,8, 5,3$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,54 (dd, $J = 1,3, 5,4$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 2,52 (m, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0851] Composto 269a: Uma mistura de composto 173 (100 mg, 0,396 mmol) em tolueno (5 ml) foi aquecida a 45°C, e ciclopropilamina (45 mg, 0,79 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 45°C por 19 h, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 269a (96 mg, 83% de rendimento) como um óleo amarelo viscoso. $m/z = 292$ (M+1).

[0852] Composto 270a: Uma solução de composto 269a (93 mg, 0,319 mmol) em EtOH (10 ml) foi tratada com 4-isopropilbenzaldeído (95 mg, 0,641 mmol) e acetato de amônio (246 mg, 3,19 mmol) sequencialmente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 17 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e foi lavado com NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 10% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 270a (147 mg, rendimento quantitativo) como um vidro branco. $m/z = 421$ (M+1).

[0853] Composto 271a: Uma solução de composto 270a (143 mg, < 0,319 mmol) in THF (10 ml) foi tratada com HCl aquoso 3,0 N (1,13 ml, 3,39 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 271a (123 mg, rendimento quantitativo) como um vidro transparente, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 377$ (M+1).

[0854] Composto 272a: Uma solução de composto 271a (122 mg, < 0,319 mmol) em formato de etila (15 ml, 186 mmol) a 0°C foi tratada com metóxido de sódio (5,4 M em MeOH, 0,60 ml, 3,24 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O produto bruto foi dissolvido em EtOH (15 ml) e tratado com HCl aquoso 6,0 N (0,54 ml, 3,24 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (34 mg, 0,49 mmol) sequencialmente. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 18 h

e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 272a (118 mg, 92% de rendimento) como um vidro, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 402$ (M+1).

[0855] Composto 273a: Uma solução de composto 272a (117 mg, 0,291 mmol) em MeOH (10 ml) foi tratada com carbonato de potássio (81 mg, 0,59 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 13 h e, então, aquecida a 50°C por 3 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 273a (78 mg, 67% de rendimento) como um vidro transparente. $m/z = 402$ (M+1).

[0856] T161: Uma solução de 273a (77 mg, 0,19 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (30 mg, 0,10 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, tratada com piridina anidra (0,15 ml, 1,86 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C por 4 horas e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com KH₂PO₄ aquoso saturado. A camada orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos) para gerar composto T161 (60 mg, 79% de rendimento) como um sólido laranja. $m/z = 400$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 3,21 (tt, $J = 3,9, 7,0$ Hz, 1H), 2,95 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,86 (ddd, $J = 1,2, 6,2, 16,5$ Hz, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,56 (qd, $J = 6,8, 13,5$ Hz, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,82 (tdd, $J = 6,3, 12,8, 19,1$ Hz, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 0,96 (m, 2H), 0,68 (m, 1H), 0,58 (m, 1H).

[0857] Composto 269b: Um vaso de pressão foi carregado com o composto 173 (500 mg, 1,98 mmol), isopropilamina (0,32 ml, 3,72 mmol) e tolueno (10 ml). O vaso foi vedado, e a mistura de reação foi aquecida a 100°C por 20 h. Após resfriado até a temperatura ambiente, o solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi purificado

por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 269b (464 mg, 80% de rendimento) como um óleo viscoso amarelo, que solidificou mediante repouso. $m/z = 294$ (M+1).

[0858] Composto 270b: Uma solução de composto 269b (342 mg, 1,16 mmol) em EtOH (30 ml) foi tratada com 4-isopropilbenzaldeído (345 mg, 2,33 mmol) e acetato de amônio (894 mg, 11,60 mmol) sequencialmente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 60 h e aquecida a 60°C por 5 h. A mistura foi concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e foi lavado com NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 270b (142 mg, 29% de rendimento) como um vidro amarelo-claro. $m/z = 423$ (M+1).

[0859] Composto 271b: Uma solução de composto 270b (214 mg, 0,506 mmol) em THF (20 ml) foi tratada com HCl aquoso 3,0 N (1,69 ml, 5,07 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 271b (176 mg, 92%) como um sólido e foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 379$ (M+1).

[0860] Composto 272b: Uma solução de composto 271b (176 mg, 0,465 mmol) em formato de etila (20 ml, 249 mmol) a 0°C foi tratada com metóxido de sódio (5,4 M em MeOH, 0,86 ml, 4,64 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O produto bruto foi dissolvido em EtOH (20 ml) e tratado com HCl aquoso 6,0 N (0,78 ml, 4,68 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (48 mg, 0,69 mmol) sequencialmente. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 3 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 272b (192 mg, rendimento quantitativo) como um vidro amarelo, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 404$ (M+1).

[0861] Composto 273b: Uma solução de composto 272b (191 mg, 0,473 mmol) em MeOH (20 ml) foi tratada com carbonato de potássio (131 mg, 0,946 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50°C por 5,5 horas. O solvente foi removido a *vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 273b (113 mg, 59% de rendimento) como um vidro branco. $m/z = 404$ (M+1).

[0862] T162: Uma solução de composto 273b (112 mg 0,277 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (43,6 mg, 0,153 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, tratada com piridina anidra (0,22 ml, 2,72 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C por 4 horas e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com KH₂PO₄ aquoso saturado. A camada orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T162 (86 mg, 77% de rendimento) como um sólido laranja. $m/z = 402$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 4,57 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,82 (ddd, $J = 6,4, 11,1, 15,9$ Hz, 1H), 2,56 (qd, $J = 6,8, 13,5$ Hz, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,84 (ddt, $J = 6,2, 11,1, 13,1$ Hz, 1H), 1,49 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,39 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,27 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

[0863] Composto 269c: Num frasco vedável, uma solução de composto 173 (0,36 g, 1,43 mmol) e metilamina (40% em peso em água, 0,23 g, 2,96 mmol) em benzeno (10 ml) foi purgada com N₂. O frasco foi vedado e aquecido a 80°C por 6 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi particionada entre KH₂PO₄ saturado aquoso (50 ml) e EtOAc (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco em MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 269c (0,29 g, 76% de rendimento) como um óleo amarelo. $m/z = 266$ (M+1).

[0864] Composto 270c: Num frasco vedável, uma solução de composto 269c (0,29 g, 1,09 mmol) e 4-isopropilbenzaldeído (0,33 g, 2,23 mmol) em EtOH (5 ml) foi tratada com acetato de amônio (0,84 g, 10,90 mmol). A mistura foi purgada com N₂. O frasco foi vedado e aquecido a 60°C de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc (50 ml) e agitado à temperatura ambiente sob N₂ por 1 h. A mistura foi filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 270c (0,40 g, 93% de rendimento) como um sólido ceroso amarelo-claro. $m/z = 395$ (M+1).

[0865] Composto 271c: Uma solução de composto 270c (0,40 g, 1,01 mmol) e HCl 3 N aquoso (3,4 ml, 10,2 mmol) em MeOH (25 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi dividido entre 10% de NH₄OH aquoso (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 271c (0,33 g, 93% de produtividade) como um sólido branco-sujo. $m/z = 351$ (M+1).

[0866] Composto 272c: Uma solução de composto 271c (0,33 g, 0,94 mmol) em formato de etila (10 ml, 124 mmol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso de solução em MeOH, 0,90 ml, 4,80 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 272c (0,35 g, 98% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 379$ (M+1).

[0867] Composto 273c: Uma solução de composto 272c (0,35 g, 0,92 mmol) e ácido acético (0,53 ml, 9,26 mmol) em EtOH (5 ml) foi tratada com cloridrato de hidroxilamina (96 mg, 1,38 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C sob N₂ por 2 h, agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO₃ aquoso saturado (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 273c (0,33 g, 95% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 376$ (M+1).

[0868] Composto 274c: Uma solução de composto 273c (0,33 g, 0,88 mmol) em MeOH (20 ml) foi tratada com carbonato de potássio (0,61 g, 4,42 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml); seco em MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 274c (0,23 g, 70% de rendimento) como um sólido espumoso amarelo claro. $m/z = 376$ (M+1).

[0869] T163: A uma solução de agitação do composto 274c (0,23 g, 0,61 mmol) em DMF degaseificado (4 ml) a 0°C sob N₂, foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (96 mg, 0,34 mmol) em DMF degaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min e, então, tratada com piridina (0,50 ml, 6,18 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T163 (130 mg, 57% de rendimento) como um sólido laranja amarelado. $m/z = 374$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,96 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,65 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,27 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

[0870] Composto 269d: Num frasco vedável, uma solução de composto 173 (0,35 g, 1,39 mmol) e 2-metoxietilamina (0,21 g, 2,80 mmol) em benzeno (10 ml) foi purgada com N₂. O frasco foi vedado e aquecido a 80°C por 4 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi particionada entre KH₂PO₄ saturado aquoso (50 ml) e EtOAc (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco em MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 269d (0,30 g, 70% de rendimento) como um óleo dispositivo de amarelo-claro. $m/z = 310$ (M+1).

[0871] Composto 270d: Num frasco vedável, uma solução de composto 269d (0,30 g, 0,97 mmol) e 4-isopropilbenzaldeído (0,29 g, 1,96 mmol) em EtOH (5 ml) foi

tratada com acetato de amônio (0,75 g, 9,73 mmol). A mistura foi purgada com N₂. O frasco foi vedado e aquecido a 60°C de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc (50 ml) e agitado à temperatura ambiente sob N₂ por 1 h. A mistura foi filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 75% a 100% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 270d (0,32 g, 75% de rendimento) como um sólido ceroso amarelo-claro. $m/z = 439$ (M+1)

[0872] Composto 271d: Uma solução de composto 270d (0,32 g, 0,73 mmol) e HCl 3 N aquoso (2,4 ml, 7,2 mmol) em MeOH (25 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi dividido entre 10% de NH₄OH aquoso (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 271d (0,27 g, 94% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 395$ (M+1).

[0873] Composto 272d: Uma solução de composto 271d (0,27 g, 0,68 mmol) em formato de etila (10 ml, 124 mmol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso de solução em MeOH, 0,64 ml, 3,41 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 272d (0,31 g, rendimento quantitativo) como um óleo marrom amarelado escuro. $m/z = 423$ (M+1).

[0874] Composto 273d: Uma solução de composto 272d (0,31 g, ≤ 0,68 mmol) e ácido acético (0,40 ml, 6,99 mmol) em EtOH (5 ml) foi tratada com cloridrato de hidroxilamina (71 mg, 1,02 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C sob N₂ por 2 h, agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO₃ aquoso saturado (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 273d (0,23 g, 80% de rendimento) como um sólido marrom amarelado. $m/z = 420$ (M+1).

[0875] Composto 274d: Uma solução de composto 273d (0,23 g, 0,55 mmol) em MeOH (20 ml) foi tratada com carbonato de potássio (0,38 g, 2,75 mmol). A mistura

foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 274d (0,13 g, 57% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 420$ (M+1).

[0876] T164: A uma solução de agitação do composto 274d (0,13 g, 0,31 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) a 0°C sob N₂, foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (53 mg, 0,18 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min e, então, tratada com piridina (0,25 ml, 3,09 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T164 (100 mg, 77% de rendimento) como um sólido laranja. $m/z = 418$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 4,11 (td, $J = 5,8, 14,8$ Hz, 1H), 3,98 (td, $J = 5,8, 14,8$ Hz, 1H), 3,53 (dt, $J = 2,5, 5,7$ Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,95 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,57 (qd, $J = 6,8, 13,4$ Hz, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,27 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

[0877] Composto 269e: Num frasco vedável, uma solução de composto 173 (0,71 g, 2,81 mmol) e 2-(benziloxi)-1-etanoamina (0,85 g, 5,62 mmol) em benzeno (20 ml) foi purgada com N₂. O frasco foi vedado e aquecido a 80°C por 4 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi particionada entre KH₂PO₄ saturado aquoso (50 ml) e EtOAc (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco em MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 269e (0,91 g, 84% de rendimento) como um óleo dispositivo de amarelo-claro. $m/z = 386$ (M+1).

[0878] Composto 270e: Num frasco vedável, uma solução de composto 269e (0,91 g, 2,36 mmol) e 4-isopropilbenzaldeído (0,70 g, 4,72 mmol) em EtOH (10 ml) foi tratada com acetato de amônio (1,82 g, 23,61 mmol). A mistura foi purgada com N₂.

O frasco foi vedado e aquecido a 60°C de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc (50 ml) e agitado à temperatura ambiente sob N₂ por 1 h. A mistura foi filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 270e (1,10 g, 91% de rendimento) como um óleo amarelo-claro. $m/z = 515$ (M+1).

[0879] Composto 271e: Uma solução de composto 270e (1,10 g, 2,14 mmol) e HCl 3 N aquoso (7,1 ml, 21,3 mmol) em MeOH (100 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi dividido entre 10% de NH₄OH aquoso (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 271e (0,93 g, 92% de rendimento) como um óleo marrom amarelado. $m/z = 471$ (M+1).

[0880] Composto 272e: Uma solução de composto 271e (0,34 g, 0,72 mmol) em formato de etila (10 ml, 124 mmol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso de solução em MeOH, 0,68 ml, 3,62 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 272e (0,34 g, 94% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 499$ (M+1).

[0881] Composto 273e: Uma solução de composto 272e (0,34 g, 0,68 mmol) e ácido acético (0,40 ml, 6,99 mmol) em EtOH (5 ml) foi tratada com cloridrato de hidroxilamina (71 mg, 1,02 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C sob N₂ por 2 h, agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO₃ aquoso saturado (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 273e (0,32 g, 95% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 496$ (M+1).

[0882] Composto 274e: Uma solução de composto 273e (0,32 g, 0,64 mmol) em MeOH (20 ml) foi tratada com carbonato de potássio (0,45 g, 3,26 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato

orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 274e (0,21 g, 65% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 496$ ($M+1$).

[0883] T165: A uma solução de agitação do composto 274e (0,21 g, 0,42 mmol) em DMF degaseificado (4 ml) a 0°C sob N_2 , foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (73 mg, 0,26 mmol) em DMF degaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min e, então, tratada com piridina (0,34 ml, 4,20 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml) e CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T165 (120 mg, 57% de rendimento) como um sólido laranja. $m/z = 494$ ($M+1$); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,63 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,28 (m, 5H), 7,13 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,14 (td, $J = 5,8, 14,8$ Hz, 1H), 4,01 (td, $J = 5,6, 14,7$ Hz, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,94 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,78 (qd, $J = 6,5, 12,9$ Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,26 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

[0884] Composto 269f: Num frasco vedável, uma solução de composto 173 (1,01 g, 4,00 mmol) e benzilamina (0,86 g, 8,02 mmol) em benzeno (20 ml) foi purgada com N_2 . O frasco foi vedado e aquecido a 80°C por 4 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi particionada entre KH_2PO_4 saturado aquoso (50 ml) e EtOAc (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco em MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 269f (1,10 g, 80% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 342$ ($M+1$).

[0885] Composto 270f: Uma solução de composto 269f (1,10 g, 3,22 mmol) e 4-isopropilbenzaldeído (0,95 g, 6,41 mmol) em EtOH (10 ml) foi tratada com acetato de amônio (2,48 g, 32,17 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc (50 ml) e agitado à temperatura ambiente sob N_2 por 1 h. A mistura foi filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia

em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 270f (1,54 g, rendimento quantitativo) como um sólido branco-sujo. $m/z = 471$ (M+1).

[0886] Composto 271f: Uma solução de composto 270f (1,54 g, $\leq 3,22$ mmol) e HCl 3 N aquoso (5,5 ml, 16,5 mmol) em MeOH (25 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre 10% de NH₄OH aquoso (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 271f (1,23 g, 90% de produtividade) como um sólido branco-sujo. $m/z = 427$ (M+1).

[0887] Composto 272f: Uma solução de composto 271f (0,50 g, 1,17 mmol) em formato de etila (10 ml, 124 mmol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso de solução em MeOH, 1,10 ml, 5,86 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 272f (0,61 g, rendimento quantitativo) como um óleo amarelo. $m/z = 455$ (M+1).

[0888] Composto 273f: Uma solução de composto 272f (0,61 g, $\leq 1,17$ mmol) e ácido acético (0,70 ml, 12,23 mmol) em EtOH (5 ml) foi tratada com cloridrato de hidroxilamina (0,13 g, 1,87 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C sob N₂ por 2 h, agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO₃ aquoso saturado (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 273f (0,51 g, 96% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 452$ (M+1).

[0889] Composto 274f: Uma solução de composto 273f (0,51 g, 1,13 mmol) em MeOH (20 ml) foi tratada com carbonato de potássio (0,78 g, 5,64 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 274f (0,53 g, rendimento quantitativo) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 452$ (M+1).

[0890] T166: A uma solução de agitação do composto 274f (0,15 g, 0,33 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) a 0°C sob N₂, foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (57 mg, 0,20 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min e, então, tratada com piridina (0,27 ml, 3,33 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T166 (69 mg, 46% de rendimento) como um sólido laranja. m/z = 450 (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 5,19 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,91 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,38 (ddd, J = 6,6, 11,0, 16,2 Hz, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,77 (ddt, J = 6,5, 11,0, 12,9 Hz, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

[0891] Composto 269g: Uma solução de composto 173 (0,31 g, 1,23 mmol), e 4-fluorobenzilamina (0,31 g, 2,48 mmol) em benzeno (10 ml) foi refluxada sob N₂ de um dia para o outro. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi particionada entre KH₂PO₄ saturado aquoso (50 ml) e EtOAc (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco em MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 269g (0,36 g, 82% de rendimento) como um óleo amarelo viscoso. m/z = 360 (M+1).

[0892] Composto 270g: Uma solução de composto 269g (0,36 g, 1,00 mmol) e 4-isopropilbenzaldeído (0,30 g, 2,02 mmol) em EtOH (10 ml) foi tratada com acetato de amônio (0,78 g, 10,12 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc (50 ml) e agitado à temperatura ambiente sob N₂ por 1 h. A mistura foi filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 70% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 270g (0,45 g, 92% de rendimento) como um sólido branco-sujo. m/z = 489 (M+1).

[0893] Composto 271g: Uma solução de composto 270g (0,45 g, 0,92 mmol) e HCl 3 N aquoso (3,1 ml, 9,3 mmol) em MeOH (20 ml) foi agitada à temperatura

ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre 10% de NH₄OH aquoso (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 271g (0,37 g, 90% de produtividade) como um sólido branco-sujo. $m/z = 445$ (M+1).

[0894] Composto 272g: Uma solução de composto 271g (0,37 g, 0,83 mmol) em formato de etila (10 ml, 124 mmol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso de solução em MeOH, 0,80 ml, 4,26 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 272g (0,37 g, 94% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 473$ (M+1).

[0895] Composto 273g: Uma solução de composto 272g (0,37 g, 0,78 mmol) e ácido acético (0,45 ml, 7,86 mmol) em EtOH (5 ml) foi tratada com cloridrato de hidroxilamina (81 mg, 1,16 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C sob N₂ por 2 h, agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO₃ aquoso saturado (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 273g (0,35 g, 95% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 470$ (M+1).

[0896] Composto 274g: Uma solução de composto 273g (0,35 g, 0,74 mmol) em MeOH (10 ml) foi tratada com carbonato de potássio (0,52 g, 3,76 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 274g (0,27 g, 77% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 470$ (M+1).

[0897] T167: A uma solução de agitação do composto 274g (0,27 g, 0,57 mmol) em DMF degaseificado (4 ml) a 0°C sob N₂, foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (90 mg, 0,31 mmol) em DMF degaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min e, então, tratada com

piridina (0,46 ml, 5,69 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml) e CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T167 (0,14 g, 52% de rendimento) como um sólido laranja. $m/z = 468$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 5,16 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 5,04 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 2,92 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,38 (ddd, $J = 6,6, 11,0, 16,2$ Hz, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,78 (tdd, $J = 6,3, 12,9, 19,2$ Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,24 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

[0898] Composto 269h: Uma solução de composto 173 (0,30 g, 1,19 mmol) e 2-fluorobenzilamina (0,30 g, 2,40 mmol) em benzeno (10 ml) foi refluxada sob N_2 de um dia para o outro. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi particionada entre KH_2PO_4 saturado aquoso (50 ml) e EtOAc (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco em MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 269h (0,31 g, 72% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 360$ (M+1)

[0899] Composto 270h: Uma solução de composto 269h (0,31 g, 0,86 mmol) e 4-isopropilbenzaldeído (0,26 g, 1,75 mmol) em EtOH (10 ml) foi tratada com acetato de amônio (0,67 g, 8,69 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc (50 ml) e agitado à temperatura ambiente sob N_2 por 1 h. A mistura foi filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 70% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 270h (0,42 g, 100% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 489$ (M+1).

[0900] Composto 271h: Uma solução de composto 270h (0,42 g, 0,86 mmol) e HCl 3 N aquoso (2,9 ml, 8,7 mmol) em MeOH (20 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre 10% de NH_4OH aquoso (25 ml) e CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 271h (0,36 g, 94% de produtividade) como um sólido branco-sujo. $m/z =$

445 (M+1).

[0901] Composto 272h: Uma solução de composto 271h (0,36 g, 0,81 mmol) em formato de etila (10 ml, 124 mmol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso de solução em MeOH, 0,76 ml, 4,05 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 272h (0,37 g, 97% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 473$ (M+1).

[0902] Composto 273h: Uma solução de composto 272h (0,37 g, 0,78 mmol) e ácido acético (0,45 ml, 7,86 mmol) em EtOH (5 ml) foi tratada com cloridrato de hidroxilamina (81 mg, 1,16 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C sob N_2 por 2 h, agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO_3 aquoso saturado (25 ml) e CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 273h (0,35 g, 95% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 470$ (M+1).

[0903] Composto 274h: Uma solução de composto 273h (0,35 g, 0,74 mmol) em MeOH (10 ml) foi tratada com carbonato de potássio (0,51 g, 3,69 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml) e CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 274h (0,22 g, 63% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 470$ (M+1).

[0904] T168: A uma solução de agitação do composto 274h (0,22 g, 0,47 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) a 0°C sob N_2 , foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (74 mg, 0,26 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min e, então, tratada com piridina (0,38 ml, 4,70 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml) e CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de

sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T168 (85 mg, 39% de rendimento) como um sólido laranja. $m/z = 468$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,71 (dt, $J = 1,7, 7,8$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 2,92 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,39 (ddd, $J = 6,7, 11,0, 16,8$ Hz, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,24 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

[0905] Composto 269i: Uma solução de composto 173 (0,30 g, 1,19 mmol), e 4-clorobenzilamina (0,34 g, 2,40 mmol) em benzeno (10 ml) foi refluxada sob N_2 de um dia para o outro. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi particionada entre KH_2PO_4 saturado aquoso (50 ml) e EtOAc (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco em MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 25% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 269i (0,36 g, 80% de rendimento) como um óleo amarelo. $m/z = 376$ (M+1).

[0906] Composto 270i: Uma solução de composto 269i (0,36 g, 0,96 mmol) e 4-isopropilbenzaldeído (0,28 g, 1,89 mmol) em EtOH (10 ml) foi tratada com acetato de amônio (0,74 g, 9,60 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc (50 ml) e agitado à temperatura ambiente sob N_2 por 1 h. A mistura foi filtrada através de um filtro de Celite®. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 70% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 270i (0,43 g, 89% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 505$ (M+1).

[0907] Composto 271i: Uma solução de composto 270i (0,43 g, 0,85 mmol) e HCl 3 N aquoso (2,9 ml, 8,7 mmol) em MeOH (20 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre 10% de NH_4OH aquoso (25 ml) e CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 271i (0,36 g, 92% de produtividade) como um sólido branco-sujo. $m/z = 461$ (M+1).

[0908] Composto 272i: Uma solução de composto 271i (0,36 g, 0,78 mmol) em formato de etila (10 ml, 124 mmol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso de solução em MeOH, 0,73 ml, 3,89 mmol). A mistura foi agitada à temperatura

ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 272i (0,37 g, 97% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 489$ (M+1).

[0909] Composto 273i: Uma solução de composto 272i (0,37 g, 0,76 mmol) e ácido acético (0,45 ml, 7,86 mmol) em EtOH (5 ml) foi tratada com cloridrato de hidroxilamina (80 mg, 1,16 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C sob N_2 por 2 h, agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO_3 aquoso saturado (25 ml) e CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 273i (0,37 g, rendimento quantitativo) como um sólido amarelo. $m/z = 486$ (M+1).

[0910] Composto 274i: Uma solução de composto 273i (0,37 g, 0,76 mmol) em MeOH (10 ml) foi tratada com carbonato de potássio (0,53 g, 3,84 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml) e CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 274i (0,26 g, 70% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 486$ (M+1).

[0911] T169: A uma solução de agitação do composto 274i (0,26 g, 0,53 mmol) em DMF degaseificado (4 ml) a 0°C sob N_2 , foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (84 mg, 0,29 mmol) em DMF degaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min e, então, tratada com piridina (0,43 ml, 5,32 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml) e CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 30% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T169 (0,12 g, 46% de rendimento) como um sólido laranja. $m/z = 484$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 5,16 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 5,03 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 2,92 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,52 (m, 2H),

2,37 (ddd, $J = 6,6, 10,9, 16,5$ Hz, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,27 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,24 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

[0912] Composto 269j: Uma mistura de composto 173 (225 mg, 0,892 mmol), 2-(aminometil)piridina (0,18 ml, 1,75 mmol), e uma quantidade catalítica de ácido *p*-toluenossulfônico mono-hidratado em tolueno anidro (3 ml) foi aquecida num sintetizador de micro-ondas Biotage a 150°C por 1 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 269j (222 mg, 73% de rendimento) como um óleo viscoso amarelo. $m/z = 343$ (M+1).

[0913] Composto 270j: Uma solução de composto 269j (221 mg, 0,645 mmol) em EtOH (10 ml) foi tratada com 4-isopropilbenzaldeído (191 mg, 1,29 mmol) e acetato de amônio (497 mg, 6,45 mmol) sequencialmente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 17 h e, então, concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e foi lavado com NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 270j (273 mg, 90% de rendimento) como um vidro amarelo. $m/z = 472$ (M+1).

[0914] Composto 271j: Uma solução de composto 270j (321 mg, 0,681 mmol) em THF (30 ml) foi tratada com HCl aquoso 3,0 N (2,27 ml, 6,81 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 271j (310 mg, rendimento quantitativo) como um vidro amarelo e foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 428$ (M+1).

[0915] Composto 273j: Uma solução de composto 271j (309 mg, $\leq 0,681$ mmol) em formato de etila (30 ml, 373 mmol) a 0°C foi tratada com metóxido de sódio (5,4 M em MeOH, 1,33 ml, 7,18 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 272j. O composto 272j foi dissolvido em EtOH (30 ml) e tratado com HCl aquoso 6,0 N (1,20 ml, 7,20 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (75 mg, 1,08 mmol) sequencialmente. A mistura de reação

foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 273j (374 mg, rendimento quantitativo) como um óleo viscoso marrom, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 453$ (M+1).

[0916] Composto 274j: Uma solução de composto 273j (373 mg, 0,824 mmol) em MeOH (30 ml) foi tratada com carbonato de potássio (228 mg, 1,65 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50°C por 6 horas. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 274j (200 mg, 54% de rendimento) como um vidro amarelo-claro. $m/z = 453$ (M+1).

[0917] T170: Uma solução de 274j (200 mg, 0,441 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (65 mg, 0,23 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, tratada com piridina anidra (0,36 ml, 4,45 mmol que foi adicionada). A mistura foi aquecida a 60°C por 4 horas e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com KH₂PO₄ aquoso saturado. A camada orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc), seguida por uma segunda cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 0% a 2% de MeOH em CH₂Cl₂) para gerar produto parcialmente purificado, que foi novamente purificado por TLC preparatória (gel de sílica, eluindo com 5% de MeOH em CH₂Cl₂) para gerar o composto T170 (26 mg, 13% de rendimento) como um sólido laranja. $m/z = 451$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (s, 1H), 8,60 (ddd, $J = 0,9, 1,8, 4,9$ Hz, 1H), 7,68 (dt, $J = 1,8, 7,7$ Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 6,80 (br d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,29 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 2,91 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,23 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

[0918] Composto 269k: Uma mistura de composto 173 (225 mg, 0,892 mmol), 4-(aminometil)piridina (0,18 ml, 1,75 mmol), e uma quantidade catalítica de ácido *p*-toluenossulfônico mono-hidratado em tolueno anidro (3 ml) foi aquecida num sintetizador de micro-ondas Biotage a 150°C por 1 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 269k (311 mg, rendimento quantitativo) como um óleo viscoso amarelo. $m/z = 343$ (M+1).

[0919] Composto 270k: Uma solução de composto 269k (311 mg, $\leq 0,892$ mmol) em EtOH (15 ml) foi tratada com 4-isopropilbenzaldeído (269 mg, 1,82 mmol) e acetato de amônio (700 mg, 9,08 mmol) sequencialmente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 21 h e, então, aquecida a 50°C por 22 h. A mistura foi concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e foi lavado com NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 2% de MeOH em EtOAc) para gerar o composto 270k (171 mg, 41% de rendimento) como um vidro transparente. $m/z = 472$ (M+1).

[0920] Composto 271k: Uma solução de composto 270k (221 mg, 0,468 mmol) em THF (20 ml) foi tratada com HCl aquoso 3,0 N (1,56 ml, 4,68 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 271k (215 mg, rendimento quantitativo) como um vidro amarelo e foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 428$ (M+1).

[0921] Composto 273k: Uma solução de composto 271k (215 mg, $\leq 0,468$ mmol) em formato de etila (25 ml, 311 mmol) a 0°C foi tratada com metóxido de sódio (5,4 M em MeOH, 0,93 ml, 5,02 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 272k. O composto 272k foi dissolvido em EtOH (20 ml) e tratado com HCl aquoso 6,0 N (1,19 ml, 7,14 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (52 mg, 0,75 mmol) sequencialmente. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 22 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre

EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 273k (142 mg, 67% de rendimento) como um vidro amarelo. $m/z = 453$ (M+1).

[0922] Composto 274k: Uma solução de composto 273k (141 mg, 0,311 mmol) em MeOH (20 ml) foi tratada com carbonato de potássio (86 mg, 0,623 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h e, então, aquecida a 50°C por 6 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 274k (102 mg, 72% de rendimento) como um vidro amarelo. $m/z = 453$ (M+1).

[0923] T171: Uma solução de 274k (101 mg, 0,223 mmol) em DMF anidro (3 ml) foi resfriada até 0°C sob nitrogênio. Uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (35 mg, 0,122 mmol) em DMF anidro (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, tratada com piridina anidra (0,18 ml, 2,23 mmol que foi adicionada). A mistura foi aquecida a 60°C por 4 horas e, então, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com KH₂PO₄ aquoso saturado. A camada orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de MeOH em CH₂Cl₂) para gerar o composto T171 (57 mg, 57% de rendimento) como um sólido laranja. $m/z = 451$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 5,17 (d, 1H, $J = 17,5$ Hz), 5,07 (d, 1H, $J = 17,5$ Hz), 2,91 (m, 1H), 2,57 (dq, $J = 13,5, 6,8$ Hz, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,23 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

[0924] Composto 275: Uma mistura de composto 271e (0,59 g, 1,25 mmol) e 10% de Pd/C (0,5 g) em EtOH (25 ml) foi hidrogenada (pressão de balão) à temperatura ambiente por 3 dias. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para gerar o composto 275 (0,38 g, 80% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 381$ (M+1).

[0925] Composto 276: Uma solução de composto 275 (0,38 g, 1,00 mmol) em formato de etila (10 ml, 124 mmol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso de solução em MeOH, 0,94 ml, 5,01 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 276 (0,37 g, 90% de rendimento) como um sólido amarelo-escuro. $m/z = 409$ (M+1).

[0926] Composto 277: Uma solução de composto 276 (0,37 g, 0,91 mmol) e ácido acético (0,52 ml, 9,08 mmol) em EtOH (5 ml) foi tratada com cloridrato de hidroxilamina (94 mg, 1,35 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C sob N_2 por 2 h, agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO_3 aquoso saturado (25 ml) e CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 277 (0,34 g, 93% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 406$ (M+1).

[0927] Composto 278: Uma solução de composto 277 (0,34 g, 0,83 mmol) em MeOH (10 ml) foi tratada com carbonato de potássio (0,54 g, 3,91 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml) e CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 75% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 278 (0,16 g, 47% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 406$ (M+1).

[0928] T172: A uma solução de agitação do composto 278 (0,16 g, 0,39 mmol) em DMF degaseificado (4 ml) a 0 °C sob N_2 , foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (68 mg, 0,24 mmol) em DMF degaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min e, então, tratada com piridina (0,32 ml, 3,96 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml) e CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 75% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T172 (85 mg,

53% de rendimento) como um sólido laranja. $m/z = 404$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 4,13 (td, $J = 5,9, 14,7$ Hz, 1H), 3,99 (td, $J = 5,7, 14,6$ Hz, 1H), 3,79 (m, 2H), 2,95 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,57 (qd, $J = 6,8, 13,5$ Hz, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,84 (qd, $J = 6,3, 17,3$ Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,27 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

[0929] Composto 279: Uma solução de composto 270f (0,22 g, 0,47 mmol) em EtOAc (20 ml) foi tratada com 10% de Pd/C (0,20 g). A mistura foi hidrogenada (pressão de balão) à temperatura ambiente por 16 h e filtrada. O filtrado foi concentrado para gerar o composto 279 (0,18 g, rendimento quantitativo) como um sólido branco-sujo. $m/z = 381$ (M+1).

[0930] Composto 280: Uma solução de composto 279 (0,44 g, 1,16 mmol) e HCl 3 N aquoso (3,9 ml, 11,7 mmol) em MeOH (20 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre 10% de NH_4OH aquoso (25 ml) e CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 280 (0,39 g, 100% de produtividade) como um sólido branco-sujo. $m/z = 337$ (M+1).

[0931] Composto 281: Uma solução de composto 280 (0,43 g, 1,28 mmol) em formato de etila (10 ml, 124 mmol) foi tratada com metóxido de sódio (30% em peso de solução em MeOH, 1,20 ml, 6,46 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 281 (0,36 g, 77% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 365$ (M+1).

[0932] Composto 282: Uma solução de composto 281 (0,36 g, 0,99 mmol) e ácido acético (0,57 ml, 9,96 mmol) em EtOH (5 ml) foi tratada com cloridrato de hidroxilamina (0,14 g, 2,01 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C sob N_2 por 2 h, agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO_3 aquoso saturado (25 ml) e CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 282 (0,31 g, 86% de rendimento) como um sólido amarelo. $m/z = 362$ (M+1).

[0933] Composto 283: Uma solução de composto 282 (0,31 g, 0,86 mmol) em MeOH (20 ml) foi tratada com carbonato de potássio (0,60 g, 4,34 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ por 16 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% MeOH em CHCl₃) para gerar o composto 283 (0,19 g, 61% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 362$ (M+1).

[0934] T173: A uma solução de agitação do composto 283 (0,19 g, 0,52 mmol) em DMF degaseificado (4 ml) a 0 °C sob N₂, foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (83 mg, 0,29 mmol) em DMF degaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min e, então, tratada com piridina (0,42 ml, 5,19 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 2,5% de MeOH em CHCl₃) para gerar o composto T173 (79 mg, 42% de rendimento) como um sólido laranja. $m/z = 360$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (bs, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,57 (dq, $J = 13,5, 6,8$ Hz, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,26 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

[0935] T174: Uma mistura de composto T173 (48 mg, 0,13 mmol) e acetato de sódio (55 mg, 0,67 mmol) em anidrido acético (2 ml, 21,16 mmol) foi agitada a 100°C sob N₂ de um dia para o outro. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T174 (26 mg, 48% de rendimento) como um sólido laranja. $m/z = 402$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,84 (ddd, $J = 6,7, 11,1, 17,9$ Hz, 1H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

[0936] Composto 285: Uma mistura de composto 284 (3,0 g, 17,12 mmol),

Boc-hidrazida (2,26 g, 17,10 mmol) e ácido acético glacial (1,95 ml, 34,06 mmol) em MeOH (100 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. Cianoboro-hidreto de sódio (2,15 g, 34,21 mmol) foi adicionado. Após agitação à temperatura ambiente por 21 h, a mistura de reação foi diluída com água (250 ml) e extraída com EtOAc (2 × 100 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados para gerar o composto 285 (4,94 g, 99% de rendimento) como um óleo viscoso transparente que solidificou mediante repouso. $m/z = 292$ (M+1).

[0937] Composto 286: Uma mistura de composto 285 (4,94 g, 16,95 mmol) em solução de cloreto de hidrogênio (5 a aproximadamente 6 N em isopropanol, 100 ml) foi agitada a 45°C por 20 h. Mediante resfriamento, o sólido branco precipitado foi coletado por filtração, lavado com EtOAc e seco *a vácuo* a 40°C para gerar o composto 286 (3,58 g, 80% de rendimento). $m/z = 192$ (M+1).

[0938] Compostos 287a e 287b: Uma solução de composto 101 (114 mg, 0,333 mmol) e 286 (152 mg, 0,667 mmol) em n-butanol (5 ml) foi aquecida a 110°C por 43 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi particionada entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 287a e 287b (mistura a aproximadamente 1/1, 96 mg, 58% de rendimento). $m/z = 497$ (M+1).

[0939] Compostos 288a e 288b: Uma solução de 287a e 287b (93 mg, 0,187 mmol) em MeOH (20 ml) foi tratada com carbonato de potássio (52 mg, 0,377 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 14 h seguida por aquecimento a 50°C por 4 h. O solvente foi removido *a vácuo*, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e KH₂PO₄ aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado para gerar o composto 288a e 288b (83 mg, 89% de rendimento) como um vidro amarelo, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. $m/z = 497$ (M+1).

[0940] T175 (mistura de compostos 289a e 289b): Uma solução de composto 288a e 288b (83 mg, 0,167 mmol) em tolueno (10 ml) sob nitrogênio foi tratada com DDQ (49 mg, 0,217 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas, então, concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com

NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 40% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T175 (mistura de compostos 289a e 289b, 19 mg, 23% de rendimento) como um sólido laranja. 289a/289b: $m/z = 495$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) Mistura de regioisômeros em razão 3/1. Isômero principal: δ 8,15 (s, 1H), 7,57 (dt, $J = 1,9, 7,6$ Hz, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,11 (ddd, $J = 1,2, 8,2, 10,6$ Hz, 1H), 6,89 (m, 4H), 4,19 (tdd, $J = 4,1, 7,4, 11,4$ Hz, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,77 (br d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,63 (m, 5H), 2,29 (dt, $J = 1,9, 12,5$ Hz, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[0941] Composto 290: Num frasco vedável, uma mistura de composto 44 (0,22 g, 0,46 mmol), 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridazina (0,10 g, 0,45 mmol) e carbonato de potássio (0,19 g, 1,37 mmol) em 1,4-dioxano (4 ml) e DMF (1 ml) foi desgaseificada. [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (34 mg, 0,046 mmol) foi desgaseificada. A mistura foi desgaseificada novamente. O frasco foi vedado e aquecido a 100°C por 16 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc (50 ml) e lavada com KH₂PO₄ aquoso saturado (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de MeOH em CHCl₃) para gerar o composto 290 (0,21 g, 93%) como um sólido marrom-claro. $m/z = 490$ (M+1).

[0942] T176: A uma solução de agitação do composto 290 (0,21 g, 0,43 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) a 0 °C sob N₂, foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (61 mg, 0,21 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min e, então, tratada com piridina (0,35 ml, 4,33 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ aquoso saturado (25 ml) e CHCl₃ (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de MeOH em CHCl₃) para gerar o composto T176 (0,12 g, 57% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. $m/z = 488$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 9,23 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J = 5,3$

Hz, 1H), 7,92 (m, 3H), 7,70 (m, 2H), 7,60 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,42 (dd, $J = 5,6, 17,3$ Hz, 1H), 3,00 (ddd, $J = 6,9, 11,7, 18,1$ Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,56 (td, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,27 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,18 (dd, $J = 6,9, 13,8$ Hz, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0943] Composto 291: Num frasco vedável, uma mistura de composto 154 (0,21 g, 0,44 mmol), 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridazina (0,14 g, 0,64 mmol) e carbonato de potássio (0,18 g, 1,30 mmol) em 1,4-dioxano (4 ml) e DMF (1 ml) foi desgaseificada. [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (31 mg, 0,042 mmol) foi adicionada. A mistura foi desgaseificada novamente. O frasco foi vedado e aquecido a 100°C por 16 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc (50 ml) e lavada com KH_2PO_4 aquoso saturado (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (50 ml), seco em MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 10% de MeOH em CHCl_3) para gerar o composto 291 (0,13 g, 59% de rendimento) como um sólido marrom. $m/z = 506$ (M+1).

[0944] T177: A uma solução de agitação do composto 291 (0,13 g, 0,26 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) a 0 °C sob N_2 , foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (37 mg, 0,13 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min e, então, tratada com piridina (0,21 ml, 2,60 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml) e CHCl_3 (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de MeOH em CHCl_3) para gerar o composto T177 (78 mg, 60% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 504$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,70 (m, 4H), 7,59 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,57 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,28 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,17 (dd, $J = 6,4, 13,9$ Hz, 1H), 1,84 (ddd, $J = 6,1, 12,2, 18,8$ Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0945] Composto 292: Num frasco vedável, uma mistura de composto 154 (0,85 g, 1,73 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,66 g, 2,60 mmol) e acetato de potássio (0,51 g, 5,20 mmol) em 1,4-dioxano (17 ml) foi desgaseificada. Cloreto de 1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) (0,13 g, 0,18 mmol) foi adicionado. A mistura foi desgaseificada novamente. O frasco foi vedado. A mistura foi aquecida a 100°C por 16 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc (50 ml) e filtrada. O filtrado foi lavado com KH_2PO_4 saturado aquoso (50 ml) e NaCl saturado aquoso (50 ml). O extrato orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto parcialmente purificado 292 (0,98 g, rendimento quantitativo) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 540$ (M+1).

[0946] Composto 293a: Num frasco vedável, uma mistura de composto 292 (0,30 g, 0,56 mmol), 3-bromopiridazina (0,11 g, 0,69 mmol) e K_3PO_4 (0,35 g, 1,65 mmol) em 1,4-dioxano (4 ml) e DMF (1 ml) foi desgaseificada. Tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) (65 mg, 0,056 mmol) foi adicionado. A mistura foi desgaseificada novamente. O frasco foi vedado. A mistura foi aquecida a 100°C por 16 h e resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc (50 ml) e lavada com KH_2PO_4 aquoso saturado (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com solução aquosa saturada de NaCl (50 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 10% de MeOH em CHCl_3) para gerar o composto 293a (0,13 g, 48% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 492$ (M+1).

[0947] T178: A uma solução de agitação do composto 293a (0,13 g, 0,26 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) a 0°C sob N_2 , foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (38 mg, 0,13 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,21 ml, 2,60 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com solução aquosa saturada de NaCl (25 ml), seco com MgSO_4 ; filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de MeOH em CHCl_3). O produto impuro obtido foi triturado com Et_2O . O sólido foi coletado por filtração e seco a vácuo para gerar T178 (41 mg, 32% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 490$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,25 (dd, $J = 1,6, 4,9$ Hz, 1H), 8,36

(m, 2H), 7,99 (dd, $J = 1,6, 8,6$ Hz, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,64 (dd, $J = 4,9, 8,6$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,56 (td, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,28 (dt, $J = 2,0, 12,8$ Hz, 1H), 2,17 (dd, $J = 6,3, 13,9$ Hz, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0948] Composto 293b: Num frasco vedável, uma mistura de composto 292 (0,28 g, 0,52 mmol), 3-cloro-5-metilpiridazina (83 mg, 0,64 mmol) e K_3PO_4 (0,33 g, 1,55 mmol) em 1,4-dioxano (4 ml) e DMF (1 ml) foi desgaseificada. Tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) (60 mg, 0,052 mmol) foi adicionado. A mistura foi desgaseificada novamente. O frasco foi vedado. A mistura foi aquecida a 90°C por 2 dias. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc (50 ml) e lavada com KH_2PO_4 aquoso saturado (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com solução aquosa saturada de NaCl (50 ml), seco com $MgSO_4$, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna duas vezes (gel de sílica, eluindo com 5% de MeOH em $CHCl_3$) para gerar o composto 293b (0,12 g, 46% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 506$ (M+1).

[0949] T179: A uma solução de agitação do composto 293b (0,12 g, 0,24 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) a 0°C sob N_2 , foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (34 mg, 0,12 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,19 ml, 2,35 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com solução aquosa saturada de NaCl (25 ml), seco com $MgSO_4$, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 2% de MeOH em $CHCl_3$) para gerar produto parcialmente purificado. O produto obtido foi triturado com Et_2O . O sólido foi coletado por filtração e seco a vácuo para gerar T179 (51 mg, 43% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 504$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,34 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 2,95 (ddd, $J = 1,6, 6,4, 16,0$ Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,57 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,27 (dt, $J = 2,0, 12,8$ Hz, 1H), 2,16 (dd, $J = 6,4, 13,8$ Hz, 1H), 1,83 (tdd, $J = 6,3, 12,7, 19,1$ Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0950] Composto 295: A uma solução em agitação de composto 294 (1,00 g,

2,35 mmol) em CH_2Cl_2 (25 ml) a -10°C sob N_2 , foi adicionado por gotejamento hidreto de di-isobutilalumínio em tolueno (1,2 M em tolueno, 4,9 ml, 5,9 mmol). Após agitação por 1 h, a reação foi bruscamente arrefecida por adição por gotejamento de tartarato de potássio e sódio saturado aquoso (25 ml). Após agitação por mais 1 h, a mistura fria foi tratada com KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml). O banho frio foi removido, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A camada orgânica foi separada, lavada com NaCl aquoso saturado (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 295 (0,99 g, rendimento quantitativo) como um líquido amarelo-claro.

[0951] Composto 296: A uma solução em agitação de composto 295 (0,99 g, $\leq 2,35$ mmol) em MeOH (25 ml) a 0°C sob N_2 foi adicionado numa porção boro-hidreto de sódio (89 mg, 2,35 mmol). A mistura foi agitada a 0°C por 1 h, à temperatura ambiente por 1 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com solução saturada aquosa de NaCl (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 296 (0,99 g, rendimento quantitativo) como um líquido amarelo. $m/z = 400$ ($M+1$).

[0952] Composto 297: Uma solução de composto 296 (0,99 g, $\leq 2,35$ mmol) e trietilamina (0,41 ml, 2,94 mmol) em CH_2Cl_2 (20 ml) a 0°C sob N_2 foi tratada com cloreto de metanossulfonila (0,33 g, 2,88 mmol). A mistura foi agitada a 0°C por 1 h e, então, bruscamente arrefecida com KH_2PO_4 aquoso saturado (25 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. A camada orgânica foi separada, lavada com NaCl aquoso saturado (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado para gerar o composto 297 (1,03 g, 92% de rendimento) como um líquido amarelo-avermelhado. $m/z = 478$ ($M+1$).

[0953] Composto 298: Uma solução de composto 297 (1,03 g, 2,16 mmol) em CH_3CN (20 ml) à temperatura ambiente sob N_2 foi tratada com adição por gotejamento de fluoreto de tetrabutilamônio (solução 1,0 M em THF, 2,7 ml, 2,7 mmol). Após a adição ter sido concluída, a mistura foi aquecida a 60°C por 16 h e, então, resfriada e concentrada. O resíduo foi particionado entre NaHCO_3 saturado aquoso (50 ml) e EtOAc (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com NaCl saturado aquoso (50 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em

coluna (gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 298 (0,20 g, 23% de rendimento) como um líquido amarelo-claro. $m/z = 402$ (M+1).

[0954] Composto 299: Num frasco vedável, uma solução de composto 146 (0,22 g, 0,46 mmol) e composto 298 (0,23 g, 0,57 mmol) em 1,4-dioxano (5 ml) foi desgaseificada. Tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) (53 mg, 0,046 mmol) foi adicionado. A mistura foi desgaseificada novamente. O frasco foi vedado e aquecido a 120°C por 48 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi particionada entre KH_2PO_4 saturado aquoso (50 ml) e EtOAc (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com NaCl saturado aquoso (50 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de MeOH em CHCl_3) para gerar produto parcialmente purificado, que foi novamente purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de MeOH em EtOAc) para gerar o composto 299 (55 mg, 24% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 506$ (M+1).

[0955] T180: A uma solução de agitação do composto 299 (55 mg, 0,11 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) a 0°C sob N_2 , foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (16 mg, 0,056 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,10 ml, 1,24 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com solução aquosa saturada de NaCl (25 ml), seco com MgSO_4 ; filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de MeOH em CHCl_3) para gerar o composto T180 (22 mg, 40% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 504$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (br s, 1H), 8,71 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,07 (td, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,77 (br s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,36 (dd, $J = 4,8, 8,0$ Hz, 1H), 5,60 (d, $J = 46,8$ Hz, 2H), 3,00 (dd, $J = 5,9, 16,2$ Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,58 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,20 (dd, $J = 6,3, 13,9$ Hz, 1H), 1,85 (tdd, $J = 6,3, 12,7, 19,0$ Hz, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0956] Composto 300: Num frasco vedável, uma solução de composto 154 (0,24 g, 0,49 mmol) e composto 298 (0,20 g, 0,50 mmol) em 1,4-dioxano (5 ml) foi

desgaseificada. Tetrakis(trifenilfosfina)paládio (56 mg, 0,048 mmol) foi adicionado. A mistura foi desgaseificada novamente. O frasco foi vedado e aquecido a 120°C por 16 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi particionada entre KH_2PO_4 saturado aquoso (50 ml) e EtOAc (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com NaCl saturado aquoso (50 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de MeOH em CHCl_3) para gerar o produto parcialmente purificado, que foi novamente purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com EtOAc) para gerar o composto 300 (71 mg, 28% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 523$ (M+1).

[0957] T181: A uma solução de agitação do composto 300 (71 mg, 0,14 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) a 0°C sob N_2 , foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (20 mg, 0,070 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,11 ml, 1,36 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com NaCl saturado aquoso (25 ml); seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 2% de MeOH em CHCl_3) para gerar o composto T181 (24 mg, 34% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 521$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 5,60 (d, $J = 46,8$ Hz, 2H), 2,95 (dd, $J = 6,1, 15,9$ Hz, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,57 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,28 (dt, $J = 2,0, 12,7$ Hz, 1H), 2,17 (dd, $J = 6,4, 13,8$ Hz, 1H), 1,83 (ddd, $J = 6,4, 12,6, 19,2$ Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0958] Composto 301: Num frasco vedável, uma solução de composto 156a (0,25 g, 0,57 mmol) em EtOH (20 ml) foi tratada com hidroxilamina (50% em peso de solução aquosa, 0,24 g, 3,63 mmol). A mistura foi purgada com N_2 . O frasco foi vedado e aquecido a 80°C sob N_2 por 16 h. A mistura foi concentrada e seca a vácuo para gerar o composto 301 (0,24 g, 89% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 472$ (M+1).

[0959] Composto 302: Uma suspensão de composto 301 (0,24 g, 0,51 mmol) em 1,4-dioxano (5 ml) foi tratada com N,N-dimetilacetamida dimetilacetal (90%; 0,23

g, 1,55 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C sob N₂ por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 302 (0,20 g, 79% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 496$ (M+1).

[0960] Composto 303: Uma mistura de composto 302 (0,20 g, 0,40 mmol) e K₂CO₃ (0,28 g, 2,02 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ por 16 h. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ saturado aquoso (50 ml) e EtOAc (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com NaCl saturado aquoso (50 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 303 (0,14 g, 70% de rendimento) como um sólido branco. $m/z = 496$ (M+1)

[0961] T182: A uma solução de agitação do composto 303 (0,14 g, 0,28 mmol) em DMF degaseificado (4 ml) a 0 °C sob N₂, foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (40 mg, 0,14 mmol) em DMF degaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,23 ml, 2,84 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com NaCl saturado aquoso (25 ml); seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 50% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto T182 (96 mg, 69% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 494$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 2,95 (ddd, $J = 1,2, 6,0, 15,6$ Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,56 (qd, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,26 (dt, $J = 2,0, 12,6$ Hz, 1H), 2,16 (dd, $J = 6,4, 13,8$ Hz, 1H), 1,82 (ddd, $J = 6,4, 12,6, 19,0$ Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0962] Composto 304: Uma mistura de composto 301 (0,14 g, 0,30 mmol) e K₂CO₃ (0,21 g, 1,52 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ por 16 h. A mistura foi concentrada. O resíduo foi tratado com solução saturada de KH₂PO₄ (25 ml). O sólido precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e seco a vácuo para gerar o composto 304 (0,12 g, 86% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 472$ (M+1).

[0963] Composto 305: A uma solução de agitação do composto 304 (0,12 g, 0,25 mmol) em DMF desgaseificado (4 ml) a 0°C sob N₂, foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (36 mg, 0,13 mmol) em DMF desgaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,20 ml, 2,47 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH₂PO₄ saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com NaCl saturado aquoso (25 ml); seco com MgSO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 70% de EtOAc em hexanos) para gerar o composto 305 (64 mg, 53% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 470$ (M+1).

[0964] T183: Uma solução de composto 305 (64 mg, 0,14 mmol) em ortoformato de trimetila (3 ml, 27,42 mmol) foi aquecida a 60°C sob N₂ por 16 h. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre NaHCO₃ saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com NaCl saturado aquoso (25 ml), seco com MgSO₄, filtrado e concentrado para gerar um sólido amarelo-claro. O produto bruto foi triturado com Et₂O. O sólido foi coletado por filtração e seco a vácuo para gerar o composto T183 (31 mg, 46% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 480$ (M+1); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,84 (s, 1H), 8,38 (m, 2H), 7,68 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 2,95 (ddd, $J = 1,6, 6,4, 16,2$ Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,56 (td, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,27 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,17 (dd, $J = 6,5, 13,8$ Hz, 1H), 1,82 (tdd, $J = 6,3, 12,6, 19,0$ Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

[0965] Composto 306: Num frasco vedável, uma solução de composto 156b (0,25 g, 0,59 mmol) em EtOH (20 ml) foi tratada com hidroxilamina (50% em peso de solução aquosa, 0,12 g, 1,82 mmol). A mistura foi purgada com N₂. O frasco foi vedado e aquecido a 50°C sob N₂ por 16 h. A mistura foi concentrada e seca a vácuo para gerar o composto 306 (0,28 g, rendimento quantitativo) como um sólido gomoso amarelo. $m/z = 455$ (M+1).

[0966] Composto 307: Uma suspensão de composto 306 (0,28 g, ≤ 0,59 mmol) em 1,4-dioxano (5 ml) foi tratada com *N,N*-dimetilacetamida dimetilacetal (90%; 0,26 g, 1,76 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C sob N₂ por 2 h e, então, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5%

de MeOH em CHCl_3) para gerar o composto 307 (0,28 g, 99% de rendimento) como um sólido laranja. $m/z = 479$ (M+1).

[0967] Composto 308: Uma mistura de composto 307 (0,28 g, 0,58 mmol) e K_2CO_3 (0,41 g, 2,97 mmol) em MeOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 por 16 h. A mistura foi concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 saturado aquoso (50 ml) e EtOAc (50 ml). O extrato orgânico foi lavado com NaCl saturado aquoso (50 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de MeOH em CHCl_3) para gerar o composto 308 (0,18 g, 64% de rendimento) como um sólido amarelo-claro. $m/z = 479$ (M+1).

[0968] T184: A uma solução de agitação do composto 308 (0,18 g, 0,37 mmol) em DMF degaseificado (4 ml) a 0 °C sob N_2 , foi adicionada por gotejamento uma solução de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (54 mg, 0,19 mmol) em DMF degaseificado (1 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 30 min, e, então, piridina (0,30 ml, 3,71 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60°C por 4 h e, então, concentrada. O resíduo foi particionado entre KH_2PO_4 saturado aquoso (25 ml) e EtOAc (25 ml). O extrato orgânico foi lavado com solução aquosa saturada de NaCl (25 ml), seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, eluindo com 5% de MeOH em CHCl_3) para gerar produto parcialmente purificado. O produto foi triturado com Et_2O . O sólido foi coletado por filtração se seco a vácuo para gerar o composto T184 (77 mg, 43% de rendimento) como um sólido branco-sujo. $m/z = 477$ (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,33 (m, 2H), 8,07 (td, $J = 1,8, 7,9$ Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (dd, $J = 4,8, 8,0$ Hz, 1H), 2,99 (ddd, $J = 1,4, 6,3, 15,9$ Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,56 (td, $J = 6,7, 13,4$ Hz, 1H), 2,28 (dt, $J = 2,1, 12,7$ Hz, 1H), 2,18 (dd, $J = 6,4, 13,9$ Hz, 1H), 1,84 (tdd, $J = 6,4, 12,7$ Hz, 18,9 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

EXEMPLO 2: DADOS BIOLÓGICOS

A. ENSAIO REPÓRTER DE LUCIFERASE DE AREC32

[0969] O ensaio repórter de luciferase de AREc32 permite a avaliação quantitativa da atividade endógena do fator de transcrição de Nrf2 em células de mamífero cultivadas. As células AREc32 são derivados de células de carcinoma de

mama humano MCF-7 que foram estavelmente transfectadas com um construto repórter que contém o gene de luciferase vagalume localizado a jusante de oito cópias da sequência de elemento de resposta antioxidante GSTA2 (ARE) de rato (Wang *et al.*, 2006; Concept Life Sciences Integrated Discovery and Development Services Ltd (CLSIDDs)). Nrf2 ativo se liga às sequências de ARE e aumenta a expressão do gene de luciferase de vagalume. Para avaliar o potencial de ativação de Nrf2 dos compostos de teste, células AREc32 foram colocadas em placas pretas de 96 poços a uma densidade de 20000 células por poço em triplicata em DMEM + 10% de FBS + 0,8 mg/ml de Geneticina e incubadas a 37°C com 5% de CO₂ numa atmosfera umidificada. No dia seguinte, as células foram tratadas com DMSO (veículo) ou composto de teste (faixas de concentração de 0,4 a 200 nM ou 3,9 a 2000 nM) por 19 horas. A atividade de luciferase foi determinada usando o ensaio de luciferase ONE-Glo (Promega). O sinal de luminescência foi medido num leitor de microplaca BMG Pherastar. O valor de luminescência médio dos poços tratados com composto de teste foi normalizado àquele dos poços tratados com DMSO e foi representado como indução em vezes. Os dados foram analisados usando GraphPad Prism versão 6.00 para Windows, GraphPad Software, La Jolla, Califórnia, EUA. Uma curva de regressão não linear com log (agonista) vs. resposta usando um coeficiente angular variável foi usada para ajustar os dados. Quando aplicável, um valor-limite máximo de 50 vezes em relação a DMSO foi definido. Os valores de EC_{2x} foram interpolados a partir da curva. EC_{2x} corresponde à concentração de composto de teste necessária para aumentar a atividade de repórter de Luciferase GST ARE em 2 vezes.

B. ENSAIO DE RORγ E VIABILIDADE CELULAR

[0970] O sistema de ensaio de RORγ foi adquirido junto à Indigo Biosciences. Este ensaio nuclear de receptor utiliza uma linhagem de células humanas que foi geneticamente modificada para expressar uma forma híbrida do Receptor Órfão Relacionado ao RAR Humano Gama (RORγ) em níveis altos. O domínio de ligação a DNA N-terminal (DBD) do receptor RORγ nativo foi substituído pelo GAL4-DBD de levedura para gerar o receptor nuclear híbrido GAL4-RORγ. A linhagem de células repórter é transfectada com um plasmídeo que codifica gene de luciferase de besouro sob o controle da sequência de ativação a montante de GAL4 (UAS). GAL4 se liga a UAS e aumenta a transcrição de genes alvo a jusante. O híbrido GAL4-RORγ é

constitutivamente ativo; portanto, a aplicativo de princípio deste sistema de ensaio repórter é triar compostos de teste para quantificar atividades de agonista inverso contra ROR γ humano. Devido ao fato de que o domínio de ligação a ligante (LBD) de ROR γ é idêntico ao LBD de ROR γ t, este ensaio é um substituto exato para avaliar a atividade de ligantes experimentais contra ROR γ t. Para avaliar a atividade de agonista inverso de ROR γ dos compostos de teste, células repórter foram colocadas em placas brancas de 96 poços em triplicata e foram tratadas com DMSO (veículo) ou composto de teste (faixas de concentração de 7,8 a 2000 nM) a 37°C com 5% de CO₂ numa atmosfera umedecida por 23 horas. Após esta incubação, luciferina foi adicionada aos poços e a atividade de luciferase foi determinada medindo-se o sinal de luminescência usando um leitor de microplaca BMG Pherastar. A viabilidade foi determinada usando o Ensaio Multiplex de Células Vivas (Indigo Biosciences). Os valores de amostras de composto de teste foram normalizados àqueles de amostras tratadas com DMSO. Os dados foram analisados usando GraphPad Prism versão 6.00 para Windows (GraphPad Software, La Jolla, Califórnia EUA). Uma análise de regressão não linear com log (inibidor) vs. resposta normalizada usando um coeficiente angular variável foi aplicada para ajustar os dados e determinar os valores de IC₅₀ para inibição de ROR γ e viabilidade celular. A inibição que está intimamente correlacionada à viabilidade reduzida deve ser considerada não específica.

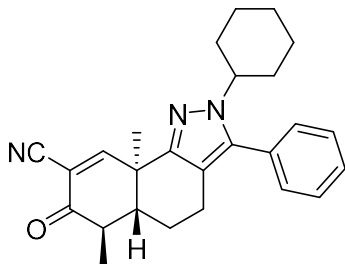
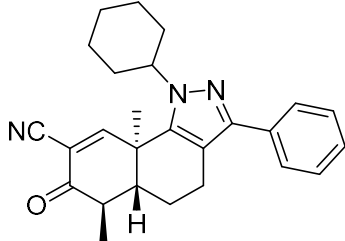
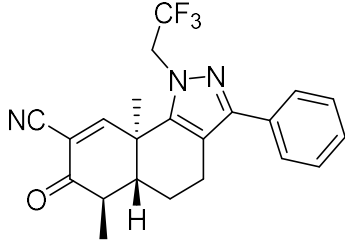
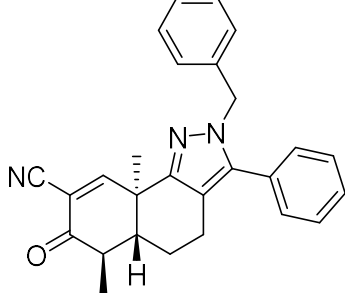
C. LIBERAÇÃO DE IL-17 DE CÉLULAS T HUMANAS PRIMÁRIAS DIFERENCIADAS E VIABILIDADE CELULAR

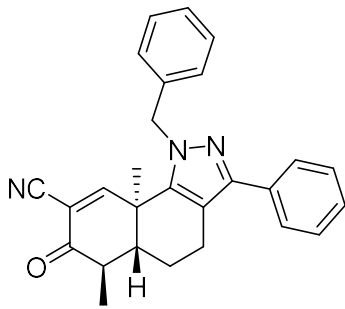
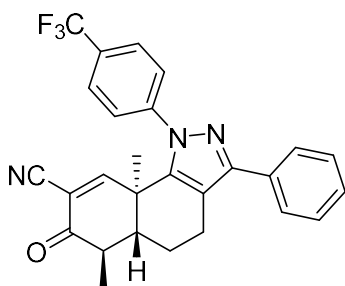
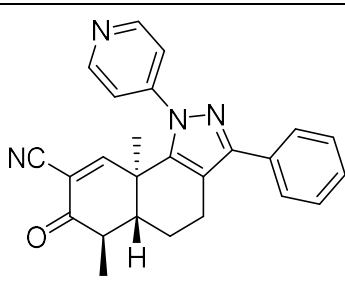
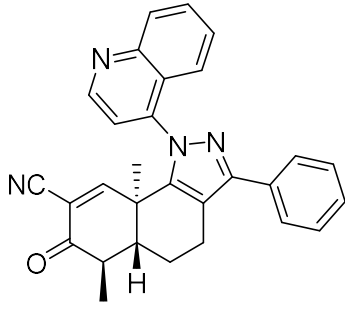
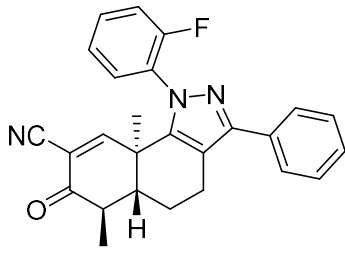
[0971] Células T CD4⁺ criopreservadas humanas primárias (Lonza) foram descongeladas de acordo com as recomendações do fabricante e colocadas em placas em Meio de Crescimento de Linfócito 3 (LGM-3) ou meios X-VIVO 20 (Lonza) em placas de cultura de tecido de 96 poços a uma densidade de aproximadamente 2×10^5 células por poço e deixadas se recuperar por aproximadamente 4 horas a 37°C com 5% de CO₂ numa atmosfera umidificada. Após a etapa de recuperação, DMSO (veículo) ou composto de teste em doses na faixa de 2 a 500 nM ou 4 a 1000 nM numa série de diluição de três vezes foi adicionado às células. Três poços de réplica foram testados para cada condição de tratamento. A concentração final de DMSO em cada poço foi 0,1%. Imediatamente após o tratamento, as células T CD4⁺ foram ativadas adicionando-se Dynabeads Human T-Activator CD3/CD28 (Life Technologies; razão

entre microesfera e célula de 1:2,5) e diferenciadas em células Th17 adicionando-se uma mistura das seguintes citocinas: fator de crescimento de transformação β (TGF- β , 5 ng/ml), IL-6 (20 ng/ml), IL-23 (20 ng/ml) e IL-1 β (10 ng/ml). As células de controle não diferenciadas receberam apenas citocina IL-2 (50 ng/ml). Todas as citocinas recombinantes humanas foram adquiridas junto à R&D Systems. Após uma incubação de 45 horas a 37°C com 5% de CO₂ numa atmosfera umidificada, as placas foram centrifugadas por 3 minutos a 250× g, e metade do sobrenadante foi transferido para uma nova placa a ser usada no ensaio de IL-17A (consultar abaixo). A viabilidade celular foi avaliada na placa original usando o Ensaio Direto CyQuant (Life Technologies). Reagente CyQuant (uma quantidade igual a 10% do volume de meio restante) foi adicionado aos poços, e as placas foram, então, incubadas a 37°C por 75 min. A fluorescência foi lida num espectrofotômetro SpectraMax M2e a comprimento de onda de 480 nm (excitação) e 535 nm (emissão). Os valores de CyQuant de amostras de composto de teste foram normalizados àqueles de amostras tratadas com DMSO. A concentração de IL-17A no sobrenadante foi medida usando o ensaio de Fluorescência Homogênea Resolvida no Tempo (HTRF) (Cisbio Bioassays) de acordo com o protocolo do fabricante. O ensaio foi realizado à temperatura ambiente em placas de 384 poços brancas sólidas de baixo volume (Greiner Bio-One). Amostras e padrões (IL-17A recombinante humana diluída em série (0 a 5000 pg/ml de faixa de concentração; Cisbio Bioassays) foram incubados com os conjugados de anticorpo IL17A anti-humano (o par aceitante e doador de HTRF) por 16 horas e a fluorescência foi medida usando um leitor de microplaca Pherastar FS (BMG Labtech) no modo HTRF (excitação a 337 nm e emissão a 665 nm e 620 nm). Os níveis de IL-17A foram avaliados em alíquotas duplicadas de sobrenadante de cada poço, resultando num total de seis leituras por condição de teste. A razão de sinal de 665 nm/620 nm foi calculada, e a concentração de IL-17A em cada amostra foi determinada por interpolação a partir da curva padrão. A quantidade de IL-17A de amostra tratada com composto de teste foi normalizada em relação àquela das amostras tratadas com veículo, ajustada até 100%. Os dados foram analisados usando GraphPad Prism (GraphPad Software, La Jolla, Califórnia, EUA). As concentrações de composto de teste foram transformadas tomando-se o logarítmico de cada concentração usada. Os valores de IC₅₀ para a redução mediada por

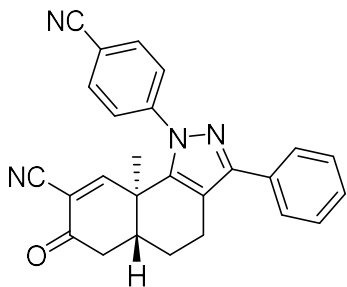
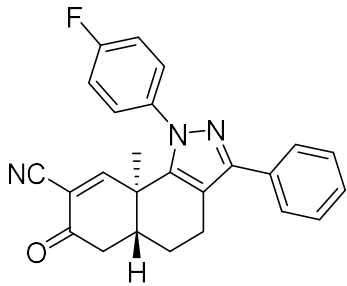
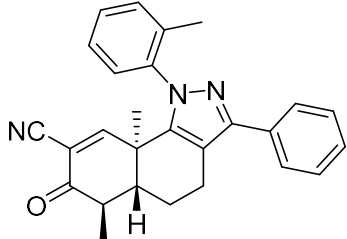
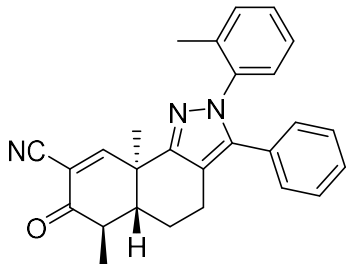
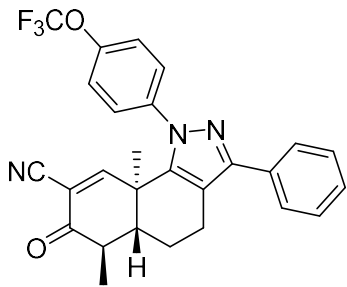
composto em níveis de IL-17A e viabilidade celular foram determinados por análise de regressão não linear usando o log(inibidor) vs. resposta normalizada com equação de coeficiente angular variável. A inibição que está intimamente correlacionada à viabilidade reduzida deve ser considerada não específica.

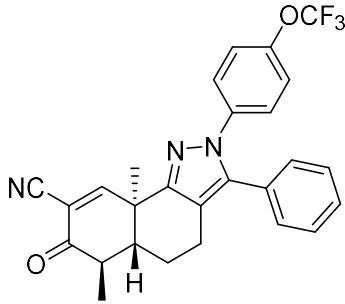
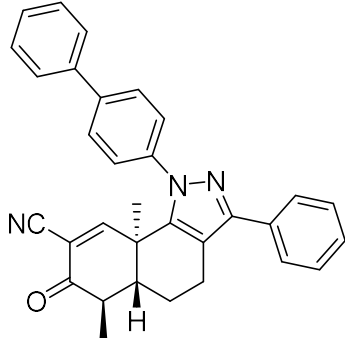
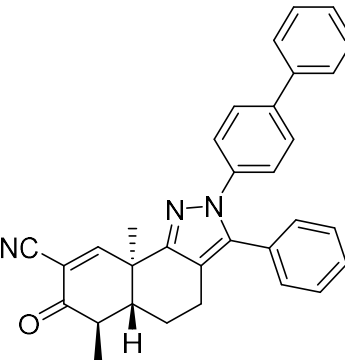
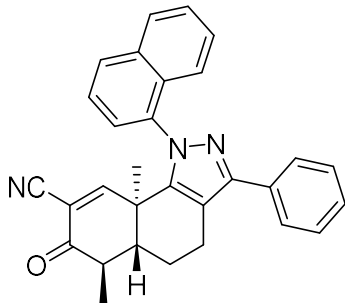
TABELA 1: DADOS DE ATIVIDADE BIOLÓGICA PARA OS COMPOSTOS T1-T186 EM ENSAIOS DE HIL17, RORγ E NRF2 GST ARE EC₂×

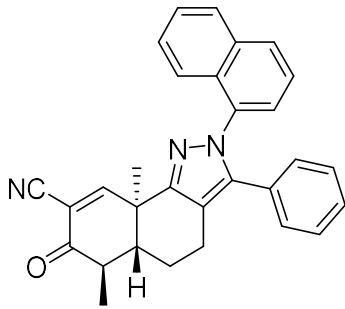
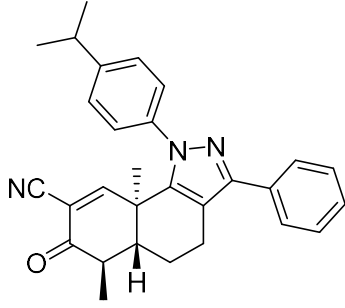
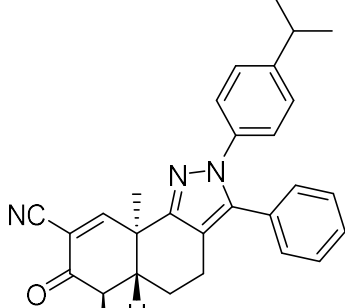
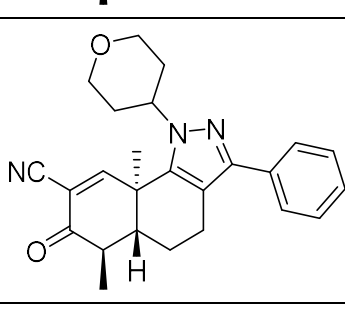
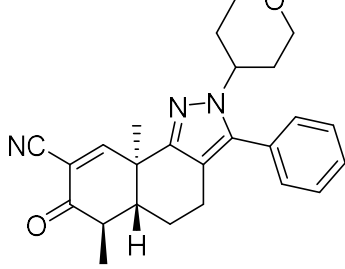
T nº	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T1		0,065	0,174	1,446
T2		0,083	0,098	0,660
T3		0,092	0,276	1,461
T4		0,223	0,140	0,914

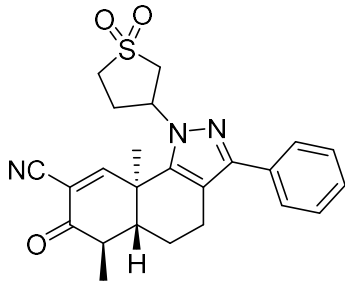
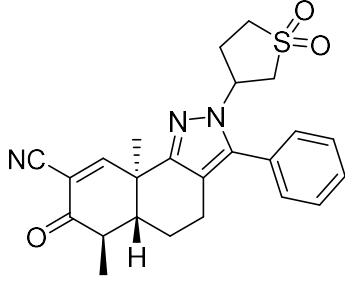
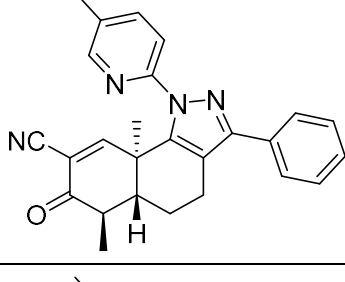
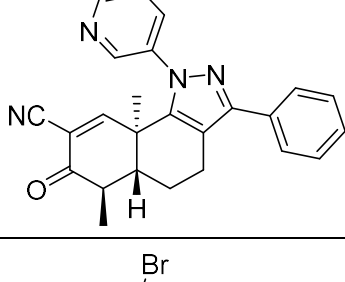
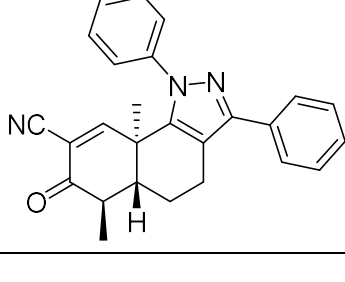
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T5		0,119	0,136	0,587
T6		0,035	0,091	0,242
T7		0,170	0,158	0,265
T8		0,073	0,081	0,426
T9		0,127	0,063	0,122

T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T10		0,078	0,088	0,260
T11		0,111	0,073	0,107
T12		0,076	0,055	0,135
T13		0,096	0,129	0,274
T14		0,057	0,060	0,147

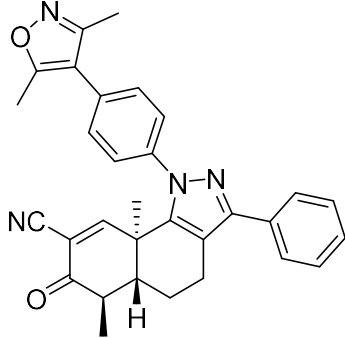
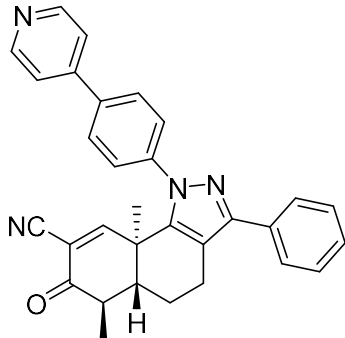
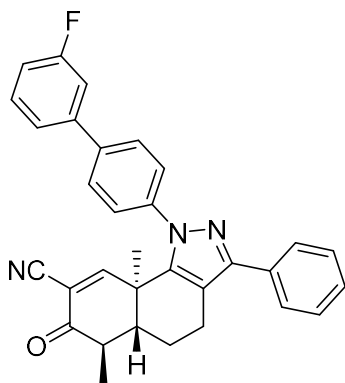
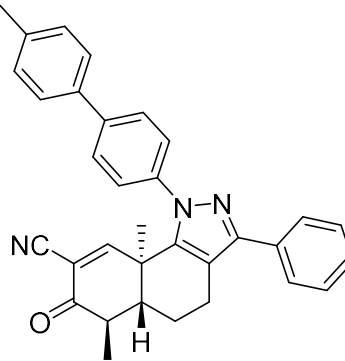
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T15		0,141	0,257	0,502
T16			0,248	0,292
T17		0,094	0,077	0,105
T18		0,182	0,114	0,741
T19		0,032	0,085	0,247

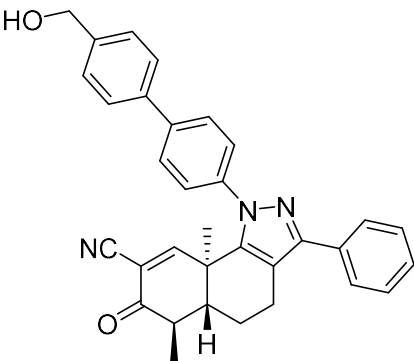
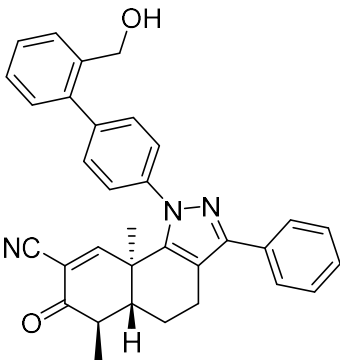
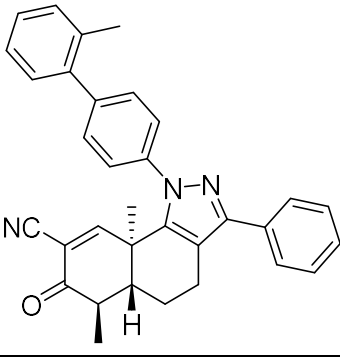
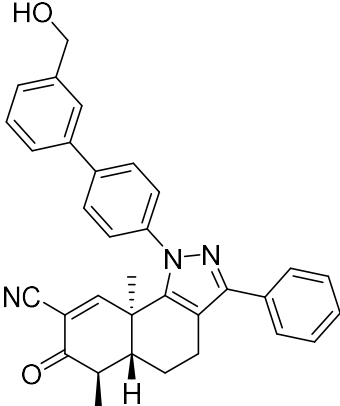
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T20		0,094	0,115	0,927
T21		0,019	0,080	0,161
T22		0,056	0,175	1,047
T23		0,089	0,118	0,190

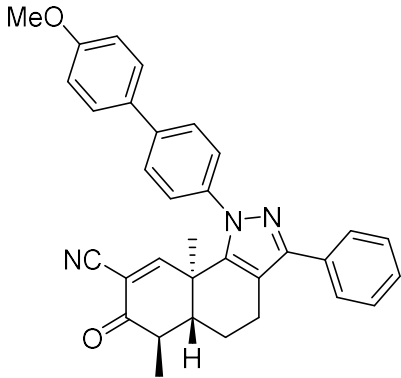
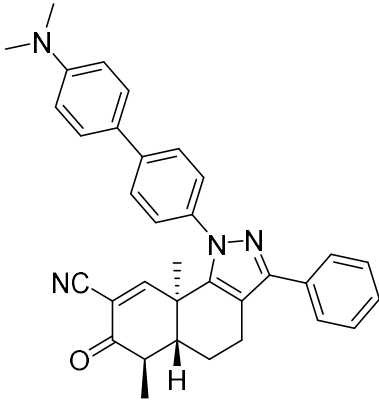
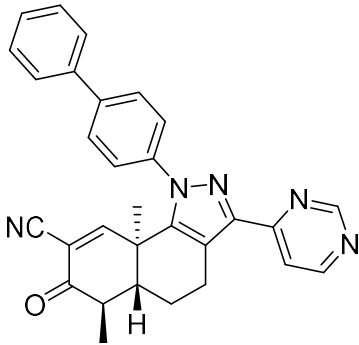
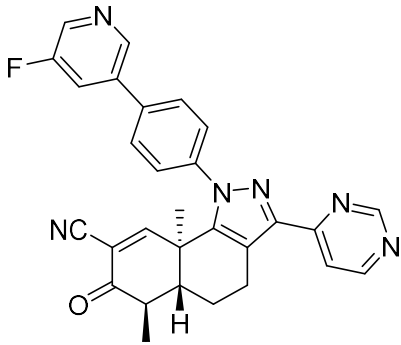
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T24		0,030	0,284	0,827
T25		0,028	0,092	0,149
T26		0,061	0,104	0,944
T27		0,061	0,132	0,204
T28		0,136	0,090	0,719

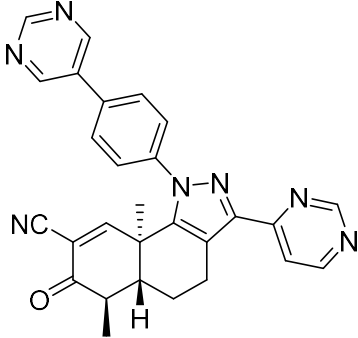
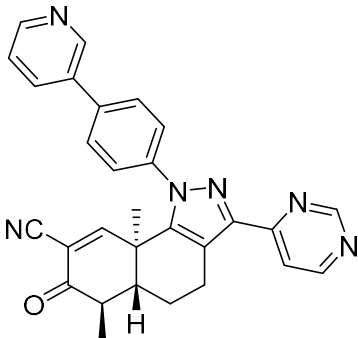
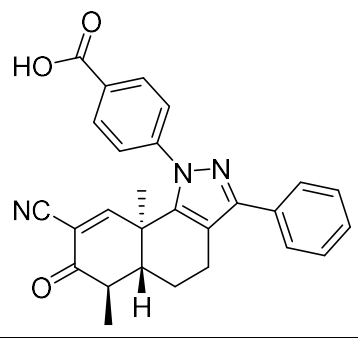
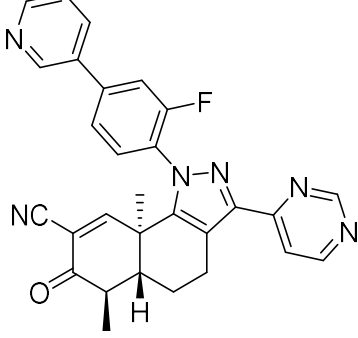
T nº	Estrutura	hIL17 IC50 (µM)	RORγ IC50 (µM)	NRF2 ARE 2- Vezes (µM)
T29			0,470	0,837
T30			0,143	0,462
T31		0,100	0,091	0,298
T32		0,170	0,124	0,258
T33			0,089	0,290

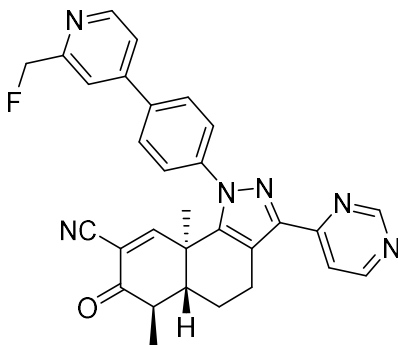
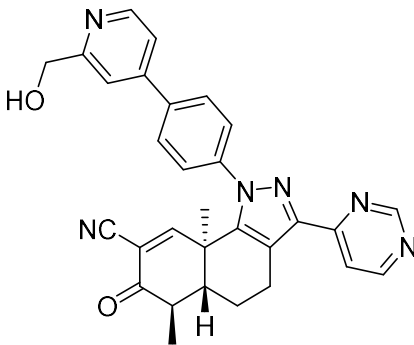
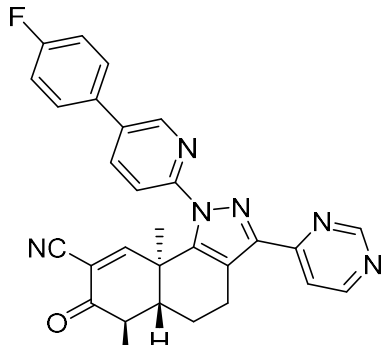
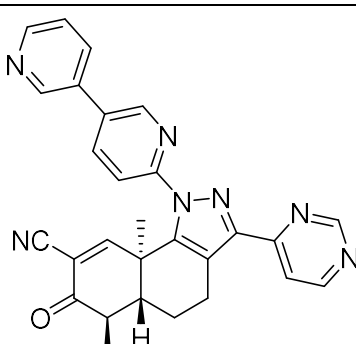
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T34		0,087	0,087	0,245
T35		0,058	0,129	0,328
T36		0,022	0,087	0,233
T37		0,024	0,032	0,167

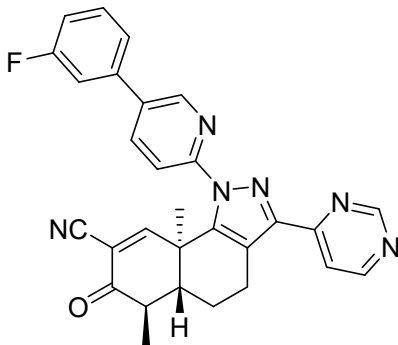
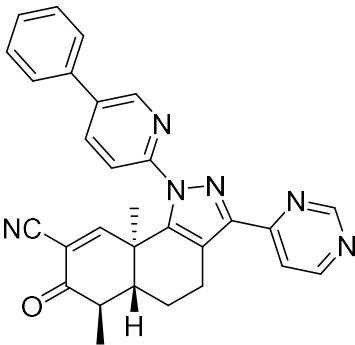
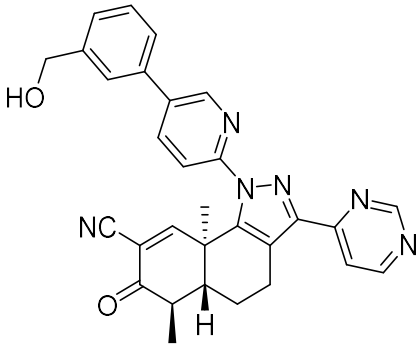
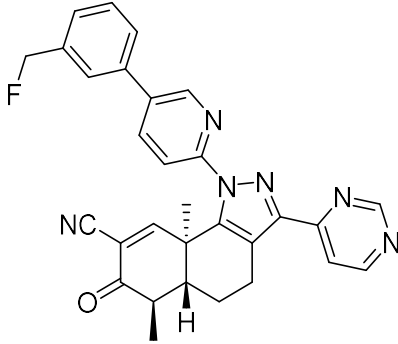
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T38		0,037	0,046	0,215
T39		0,031	0,025	0,139
T40		0,023	0,080	0,238
T41		0,025	0,083	0,249

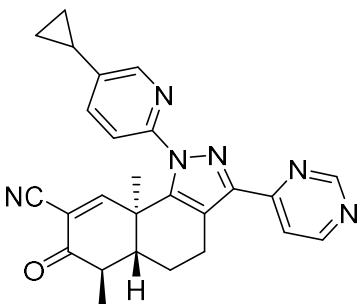
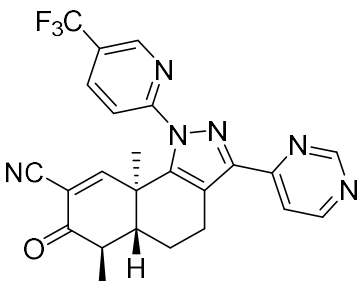
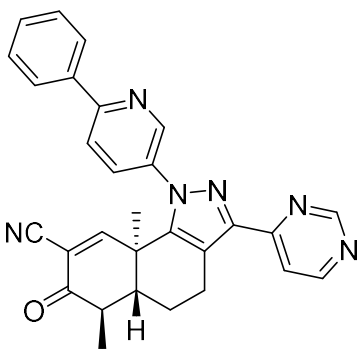
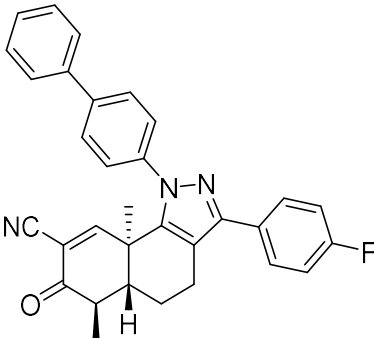
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T42		0,035	0,033	0,130
T43		0,043	0,053	0,174
T44		0,041	0,083	0,242
T45		0,022	0,044	0,147

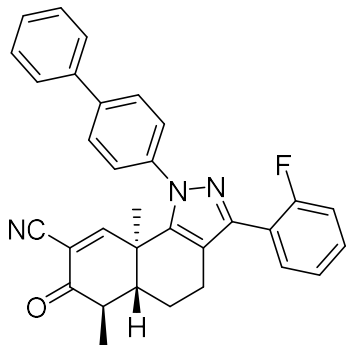
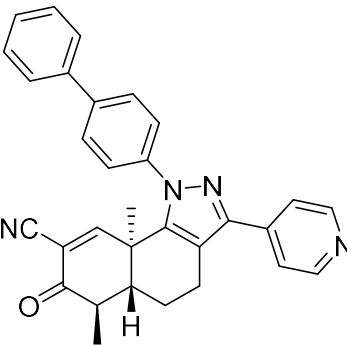
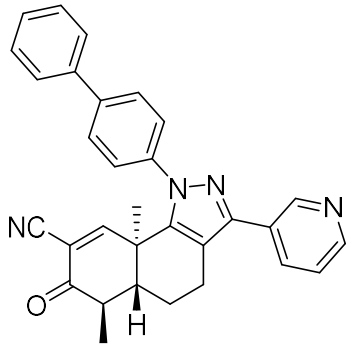
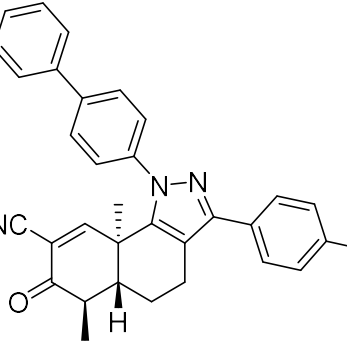
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T46		0,020	0,065	0,219
T47		0,026	0,068	0,253
T48		0,030	0,045	0,187
T49		0,052	0,059	0,392

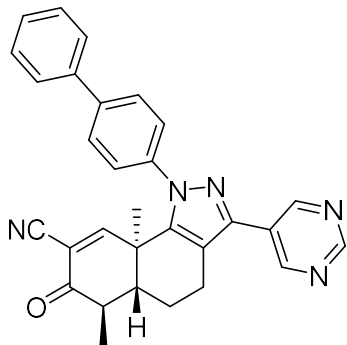
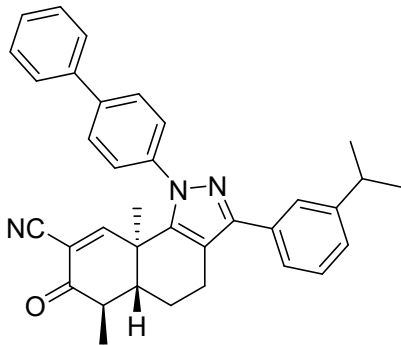
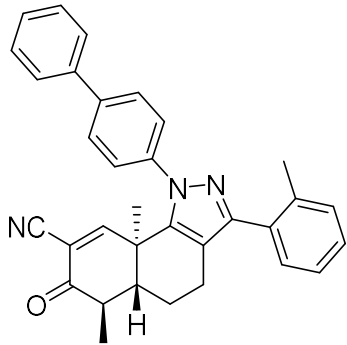
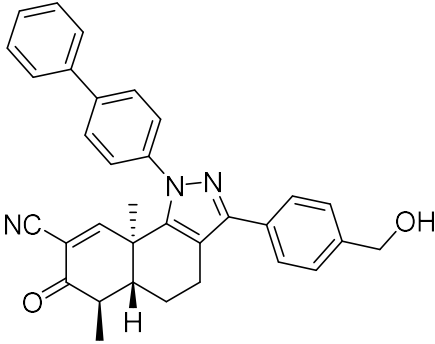
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T50		0,326	0,115	0,977
T51		0,091	0,048	0,501
T52			>2,000	>2,000
T53		0,088	0,057	0,489

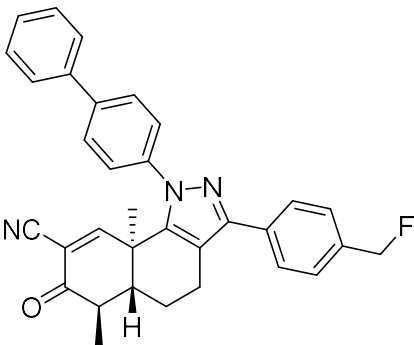
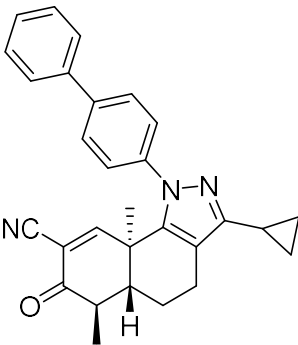
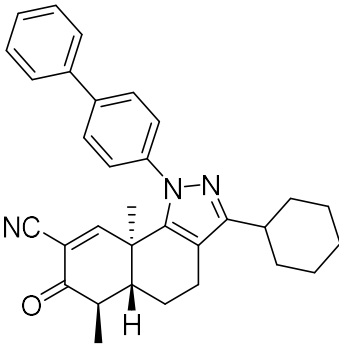
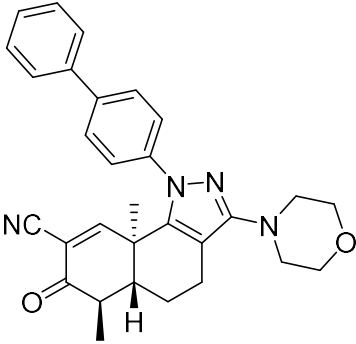
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezez (μM)
T54		0,033	0,052	0,355
T55		0,149	0,174	0,609
T56		0,055	0,099	0,433
T57		0,067	0,096	0,403

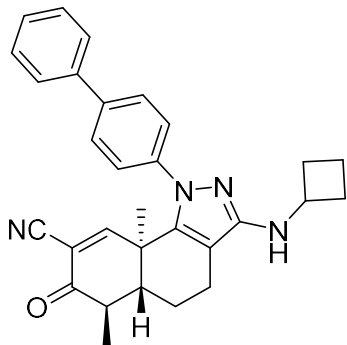
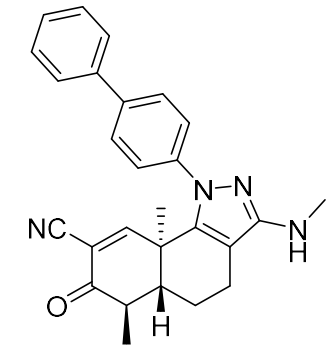
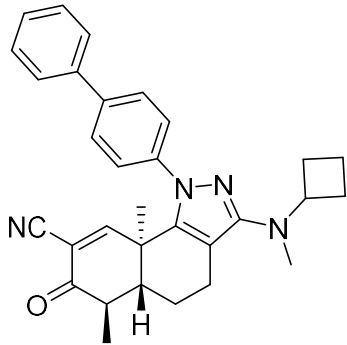
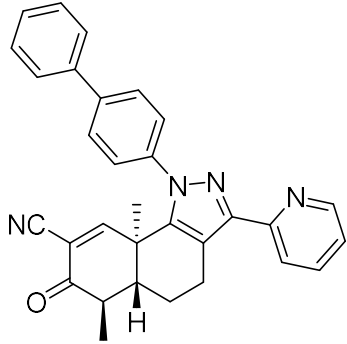
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T58		0,043	0,128	0,355
T59		0,099	0,113	0,449
T60		0,141	0,101	0,440
T61		0,115	0,136	0,251

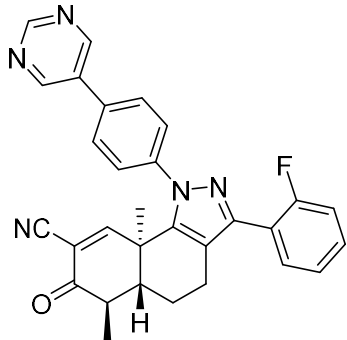
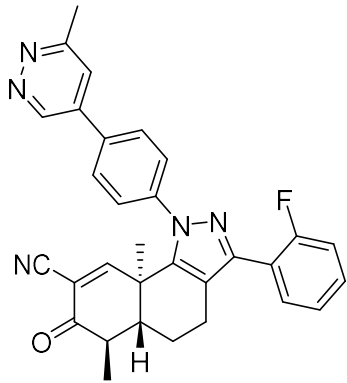
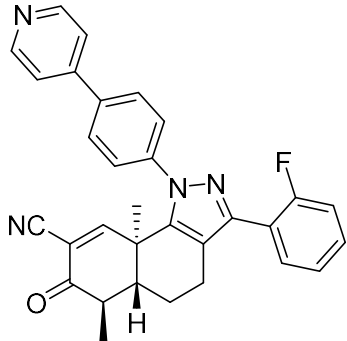
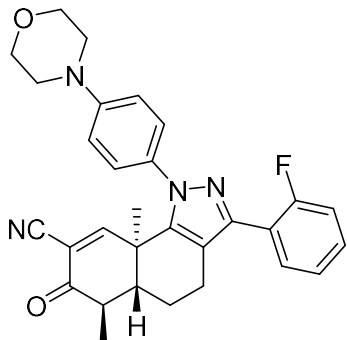
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T62			0,284	0,691
T63		0,151	0,201	0,725
T64		0,144	0,122	0,636
T65		0,012	0,077	0,201

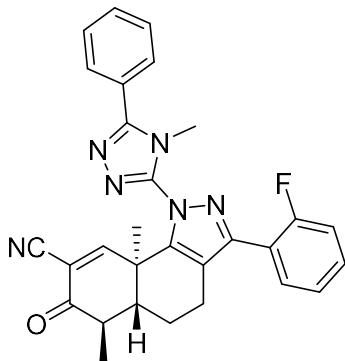
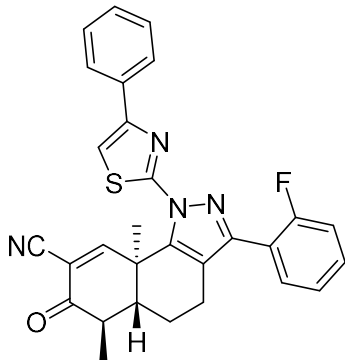
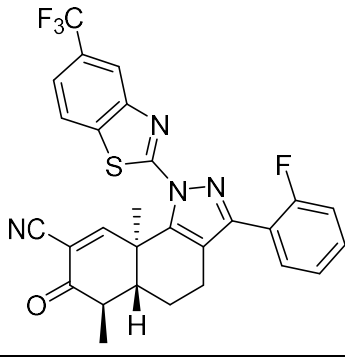
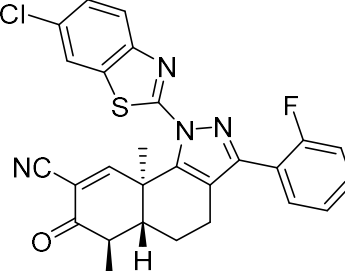
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T66		0,019	0,058	0,128
T67		0,026	0,049	0,269
T68		0,027	0,036	0,248
T69		0,012	0,142	0,380

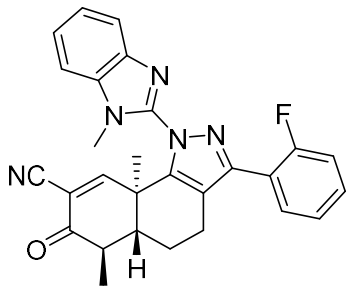
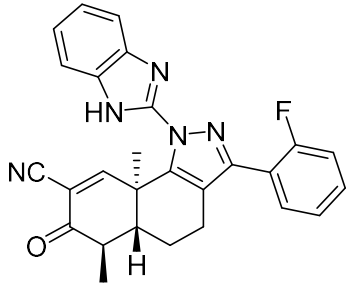
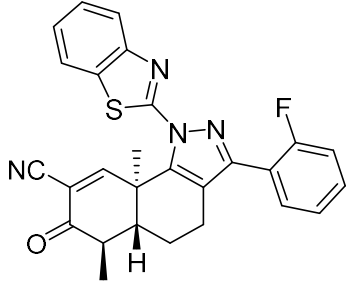
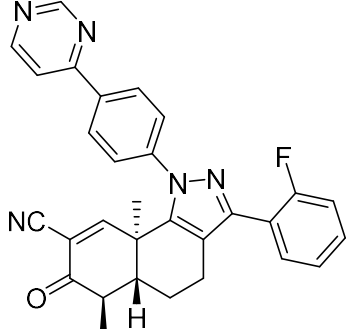
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T70		0,058	0,075	0,472
71		0,009	0,294	0,257
T72		0,010	0,138	0,205
T73		0,030	0,040	0,159

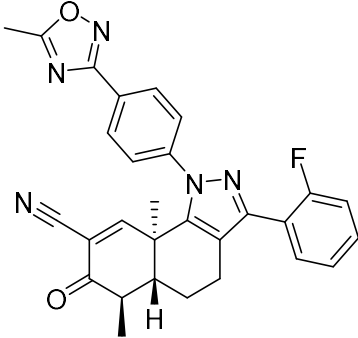
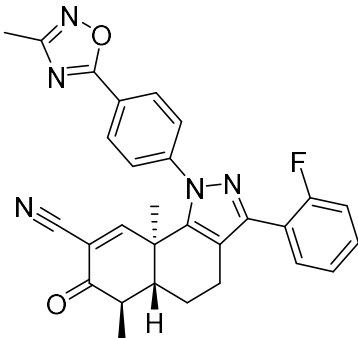
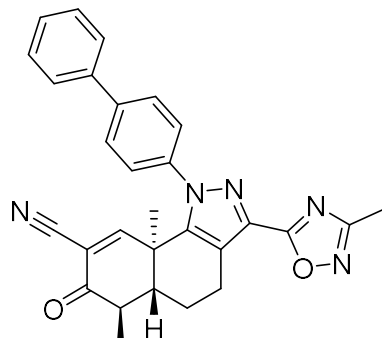
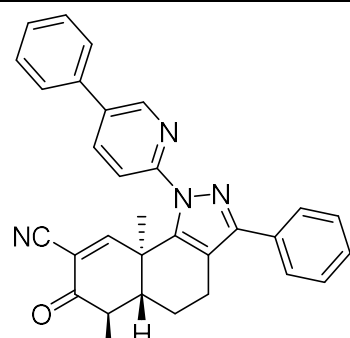
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T74		0,016	0,111	0,182
T75		0,130	0,068	0,248
T76		0,030	0,073	0,465
T77		0,068	0,111	0,908

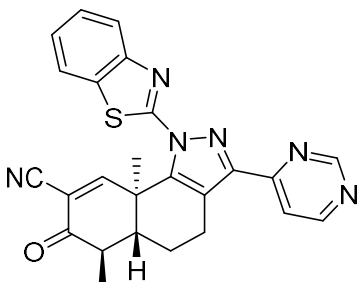
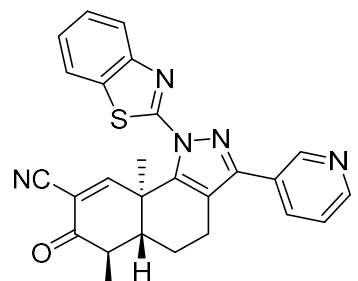
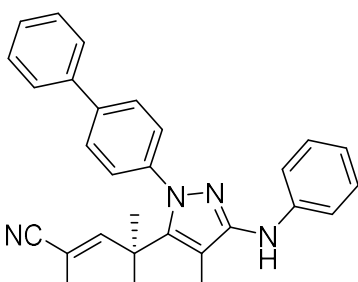
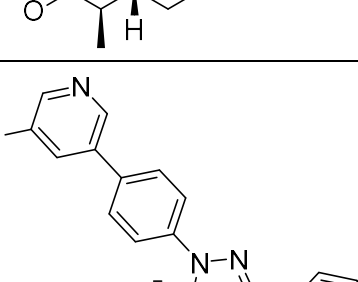
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T78		0,048	0,062	0,534
T79		0,178	0,140	1,042
T80		0,017	0,071	0,347
T81		0,030	0,067	0,243

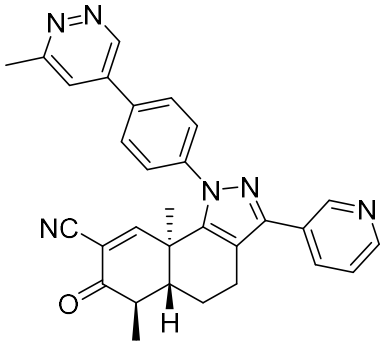
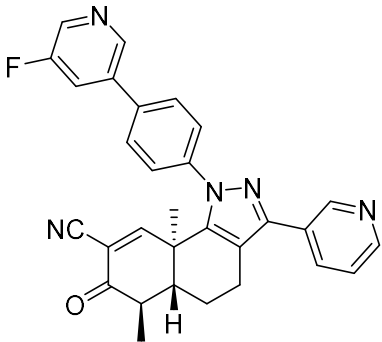
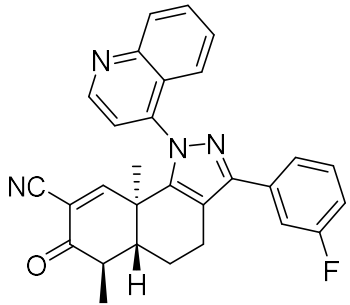
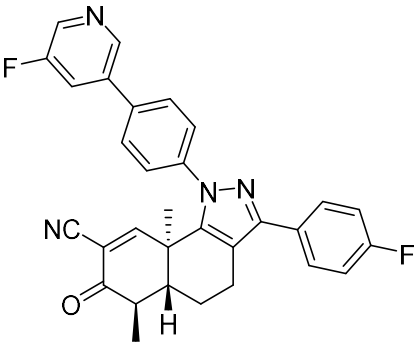
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T82		0,063	0,044	0,208
T83		0,020	0,033	0,139
T84		0,033	0,023	0,121
T85		0,046	0,050	0,079

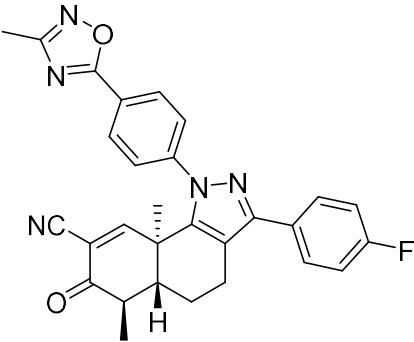
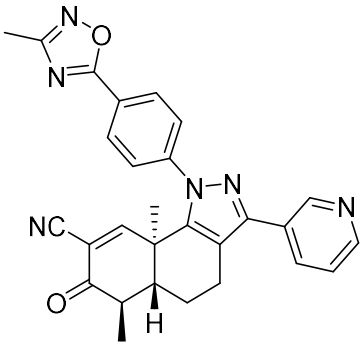
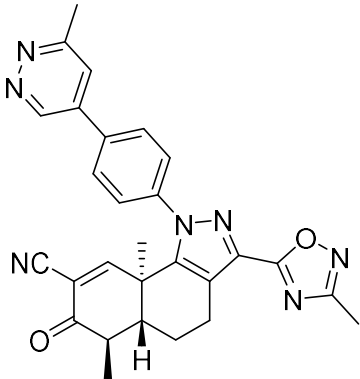
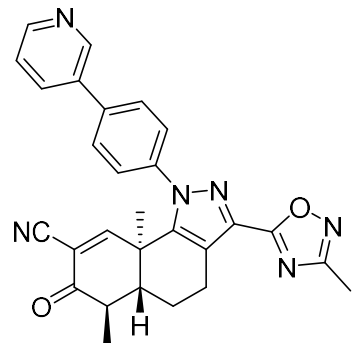
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T86		0,088	0,351	1,475
T87		0,027	0,685	1,262
T88		0,011	0,219	0,743
T89		0,013	0,251	0,482

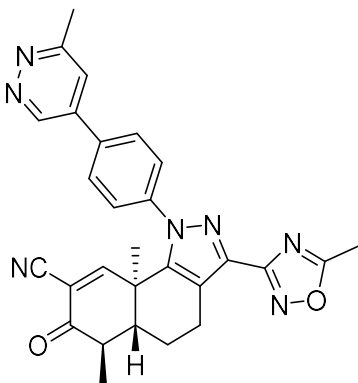
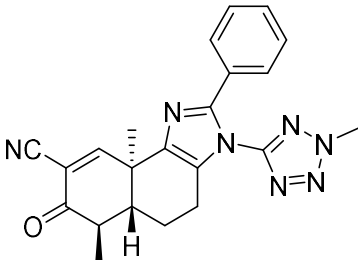
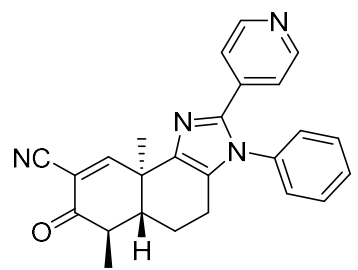
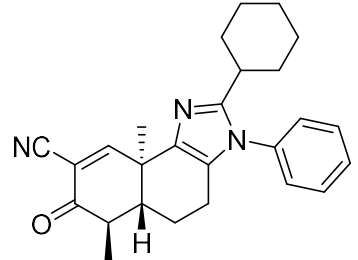
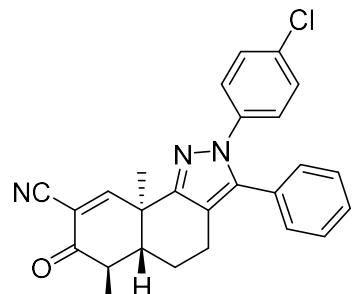
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (µM)	RORγ IC50 (µM)	NRF2 ARE 2- Vezes (µM)
T90		0,057	0,135	1,313
T91		>0,500	>2,000	>2,000
T92		0,028	0,340	0,491
T93		0,037	0,042	0,139

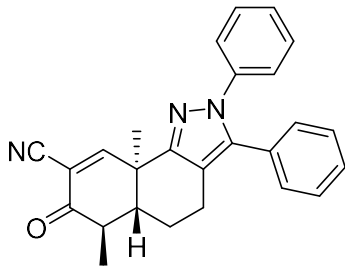
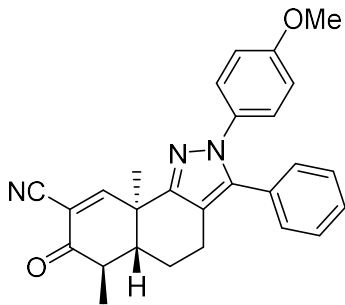
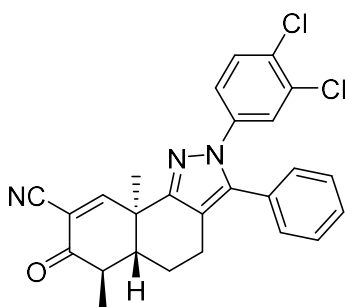
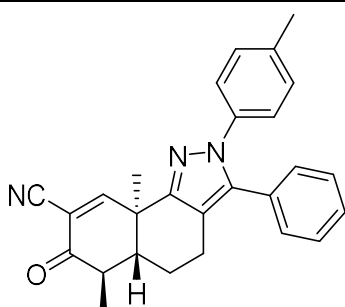
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T94		0,024	0,065	0,146
T95		0,040	0,062	0,185
T96		0,032	0,059	0,258
T97		0,038	0,107	0,597

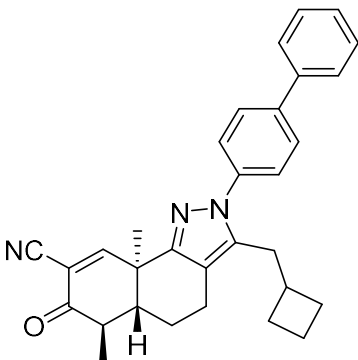
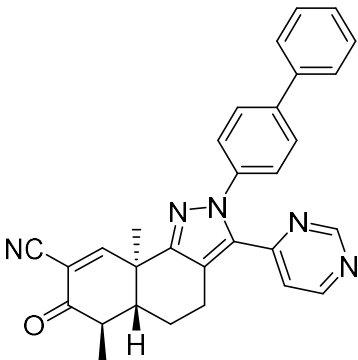
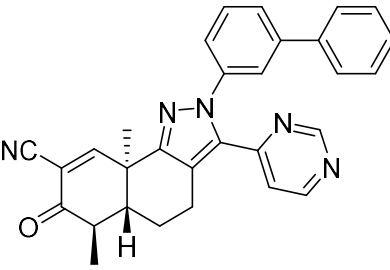
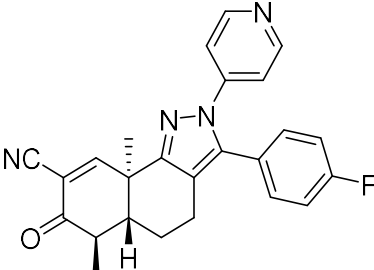
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (µM)	RORγ IC50 (µM)	NRF2 ARE 2- Vezes (µM)
T98		0,078	0,289	0,275
T99		0,087	0,449	0,329
T100		0,016	0,110	0,319
T101		0,051	0,054	0,353

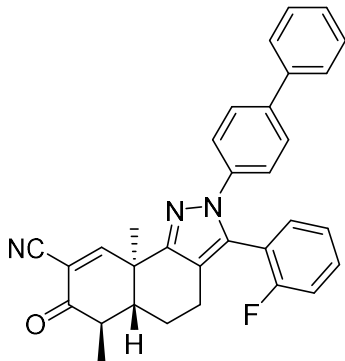
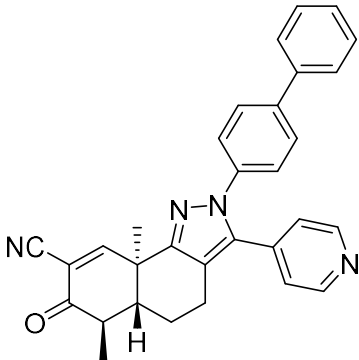
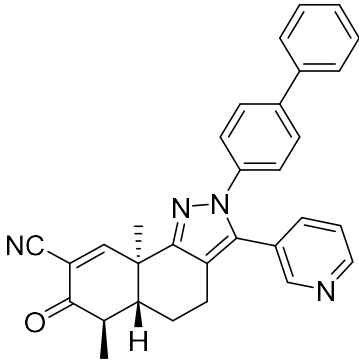
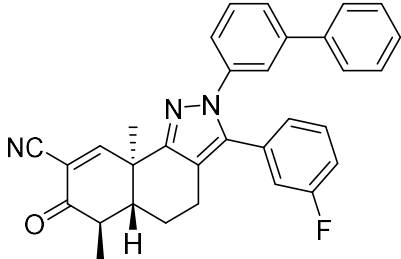
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (µM)	RORγ IC50 (µM)	NRF2 ARE 2- Vezes (µM)
T102		0,056	0,090	0,918
T103		0,031	0,047	0,365
T104		0,062	0,208	0,638
T105		0,021	0,067	0,361

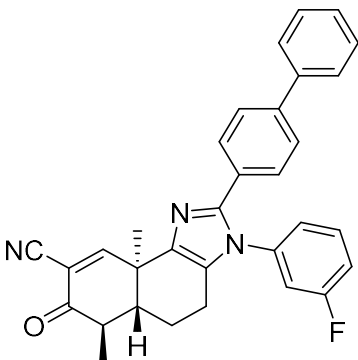
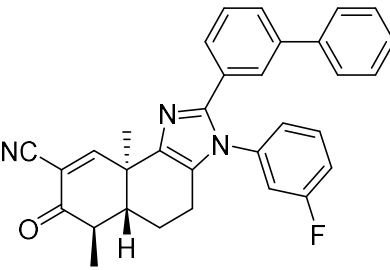
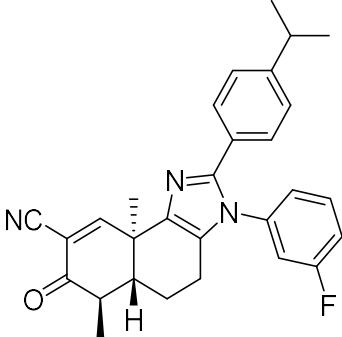
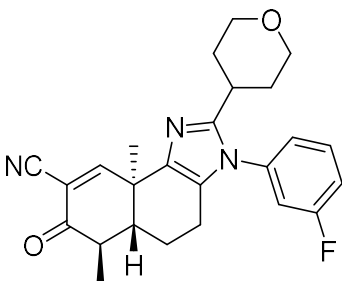
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (µM)	RORγ IC50 (µM)	NRF2 ARE 2- Vezes (µM)
T106		0,027	0,083	0,290
T107		0,087	0,112	0,505
T108		0,223	0,154	1,245
T109		0,163	0,089	0,543

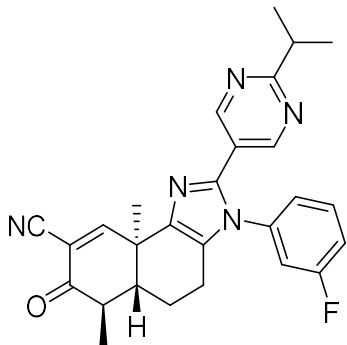
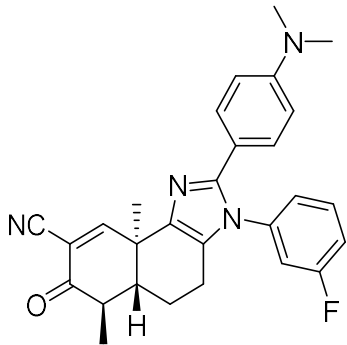
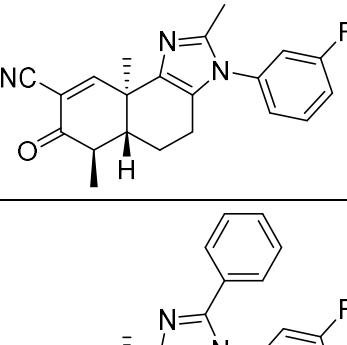
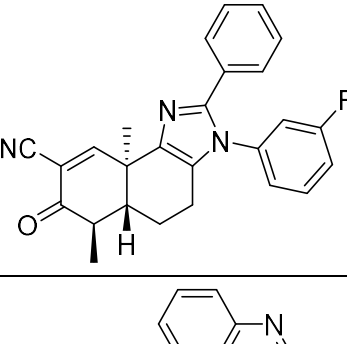
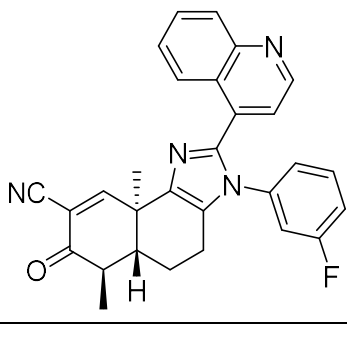
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezez (μM)
T110		0,126	0,193	1,309
T111			0,768	0,590
T112			0,264	0,563
T113		0,181	0,172	>1,000
T114		0,507	0,106	0,894

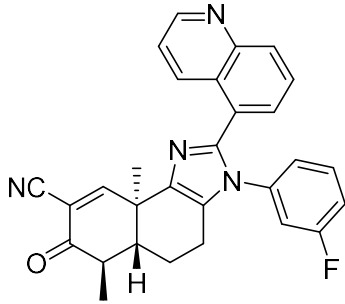
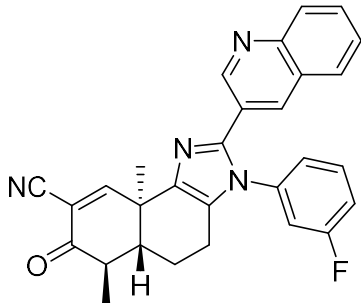
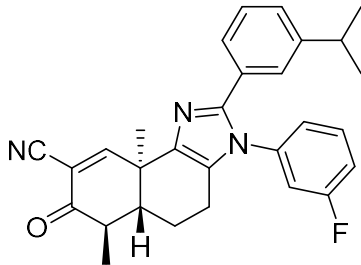
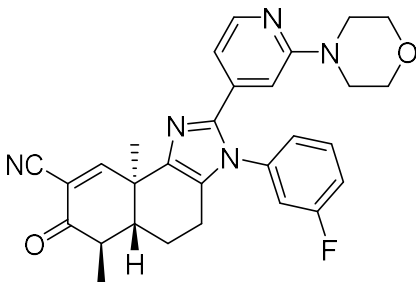
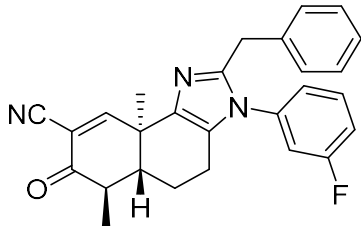
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T115		0,287	0,077	0,466
T116		0,191	0,080	0,483
T117		0,107	0,114	0,834
T118		0,158	0,122	0,635

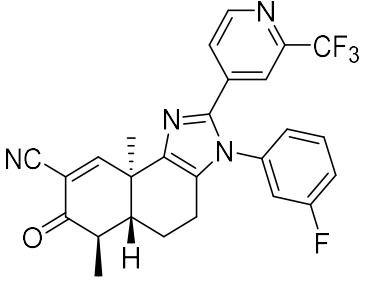
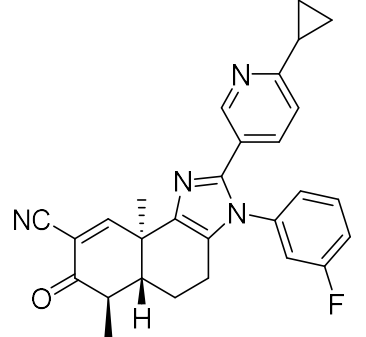
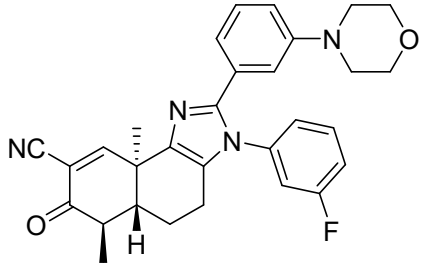
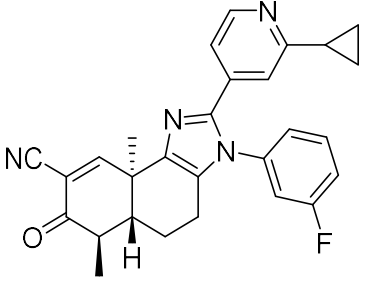
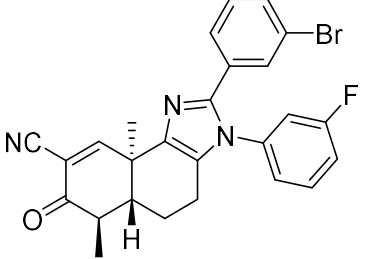
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T119		0,043	0,158	1,155
T120		0,054	0,092	0,908
T121		0,085	0,242	1,072
T122		0,246	0,097	0,441

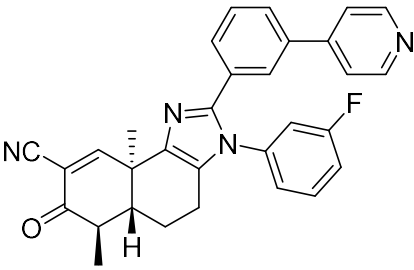
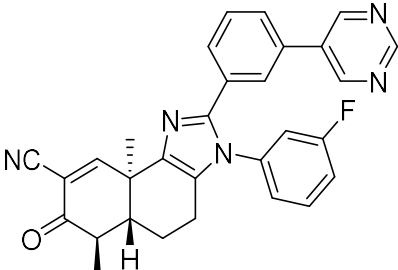
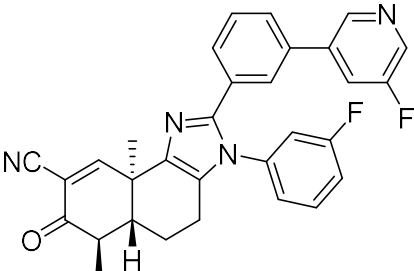
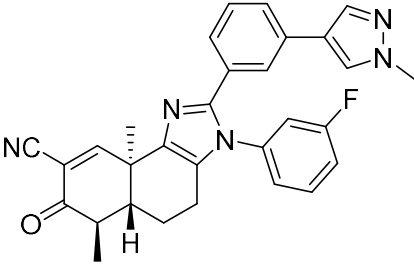
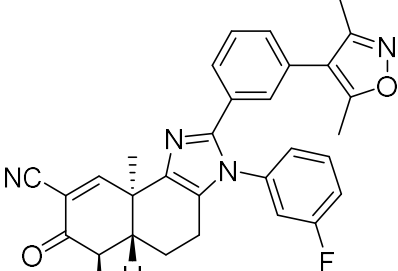
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T123		0,050	0,139	1,181
T124		0,077	0,123	0,651
T125		0,086	0,137	0,877
T126		0,021	0,253	1,117

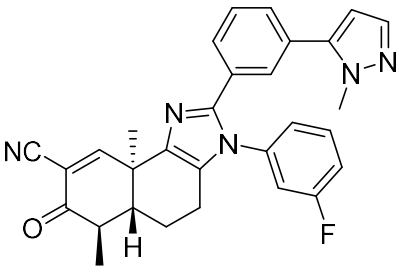
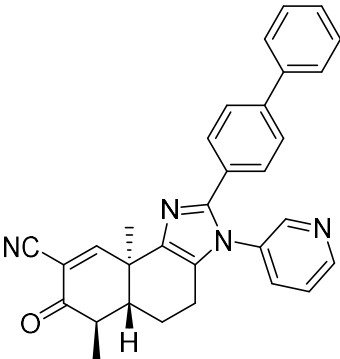
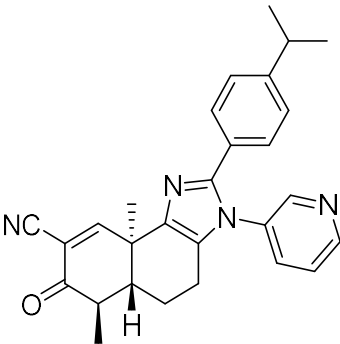
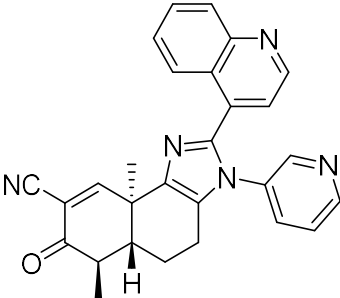
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T127		0,062	0,267	1,119
T128		0,117	0,158	0,818
T129		0,073	0,214	1,291
T130		0,273	0,345	1,782

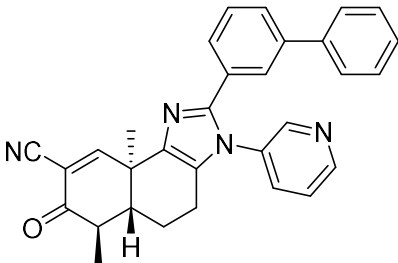
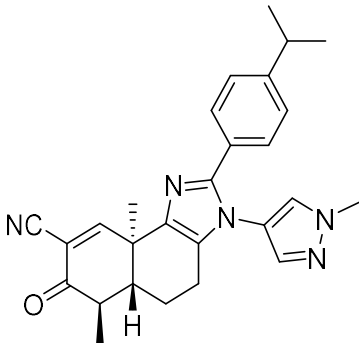
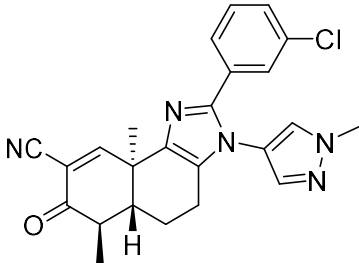
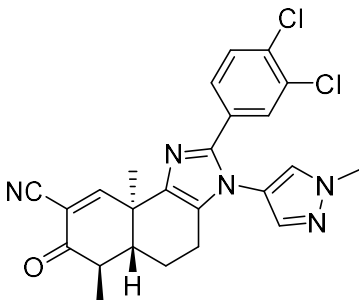
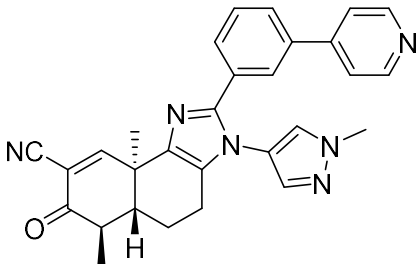
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T131		0,138	0,170	0,767
T132		0,114	0,110	1,025
T133		0,247	0,225	0,767
T134		0,183	0,143	0,832
T135		0,160	0,141	0,896

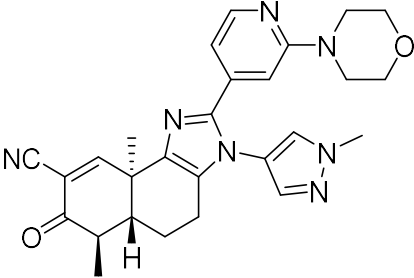
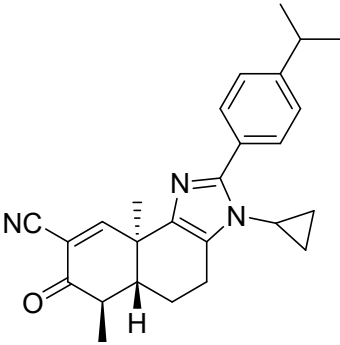
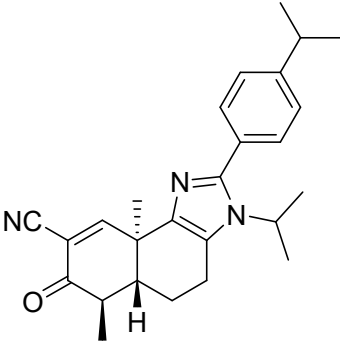
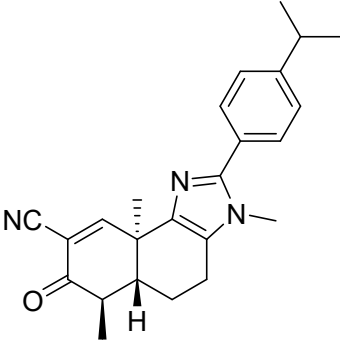
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T136		0,144	0,189	0,753
T137		0,240	0,093	0,618
T138		0,201	0,284	0,941
T139		0,128	0,112	0,660
T140		0,288	0,113	1,268

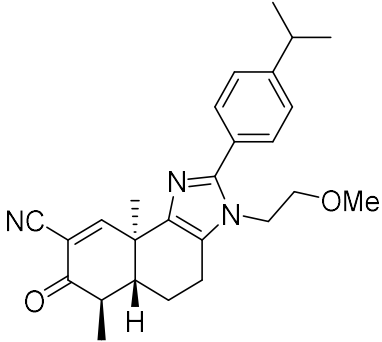
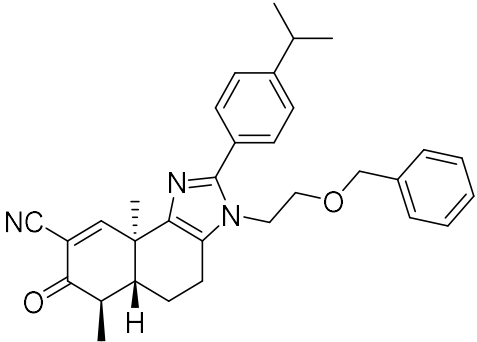
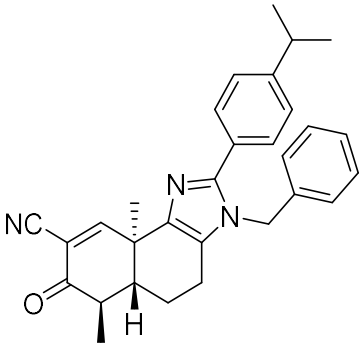
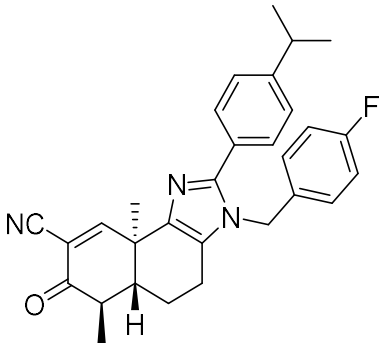
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T141		0,194	0,146	0,892
T142		0,156	0,076	0,861
T143		0,132	0,095	0,643
T144		0,207	0,173	1,122
T145		0,087	0,092	0,755

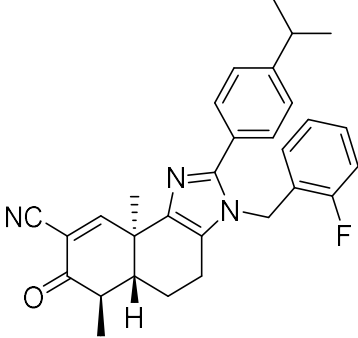
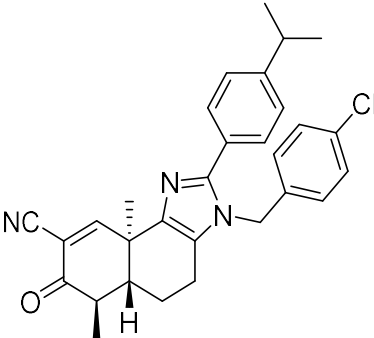
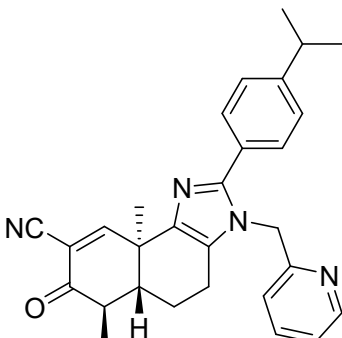
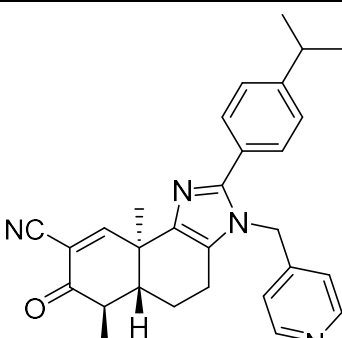
T nº	Estrutura	hIL17 IC50 (µM)	RORγ IC50 (µM)	NRF2 ARE 2- Vezes (µM)
T146		0,070	0,106	0,423
T147		0,185	0,108	0,515
T148		0,086	0,149	0,566
T149		0,129	0,159	0,687
T150		0,104	0,135	0,488

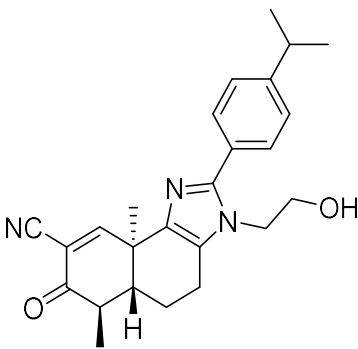
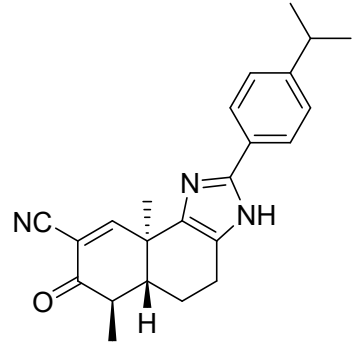
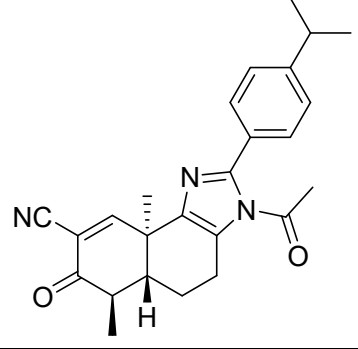
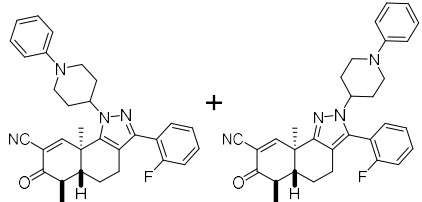
T nº	Estrutura	hIL17 IC50 (µM)	RORγ IC50 (µM)	NRF2 ARE 2- Vezes (µM)
T151		0,154	0,234	0,749
T152		0,131	0,188	1,164
T153		0,108	0,334	1,247
T154		0,415	0,572	1,969

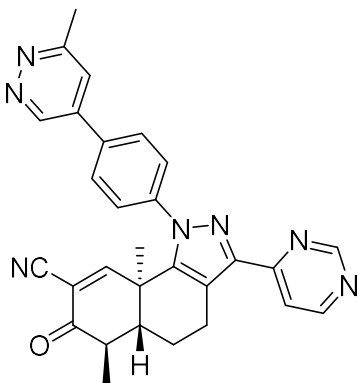
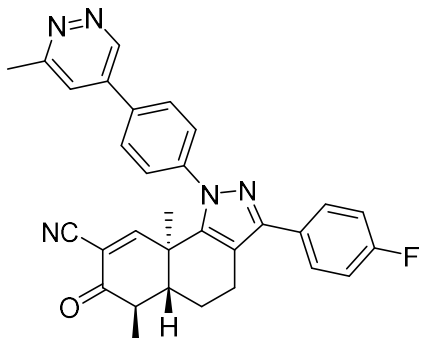
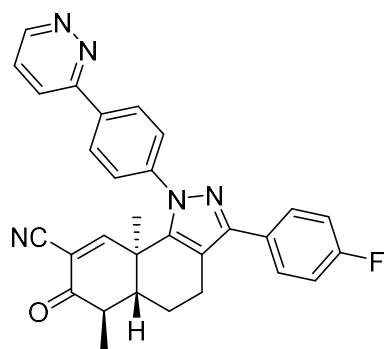
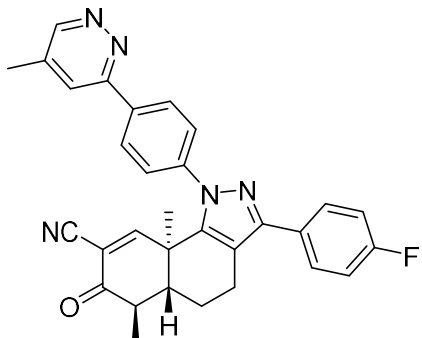
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T155		0,161	0,201	0,738
T156		0,128	0,117	1,163
T157		0,322	0,103	1,280
T158		0,240	0,124	1,093
T159		0,273	0,201	1,082

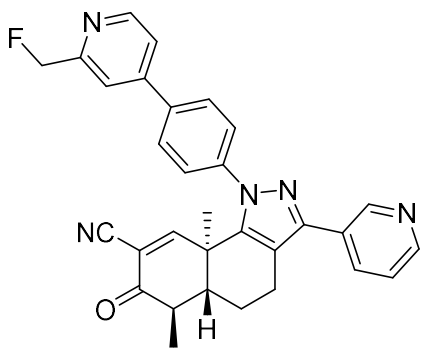
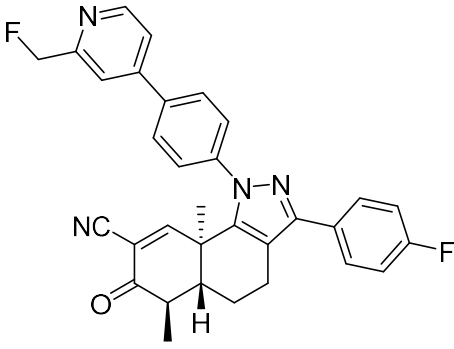
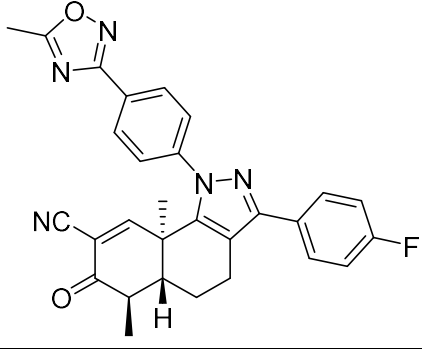
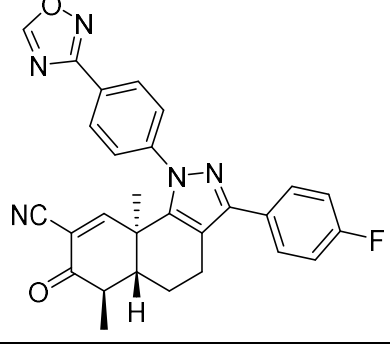
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T160		0,468	0,562	>2,000
T161		0,113	0,150	1,025
T162		0,137	0,141	1,118
T163		0,255	0,152	1,134

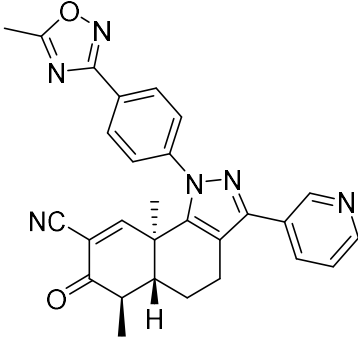
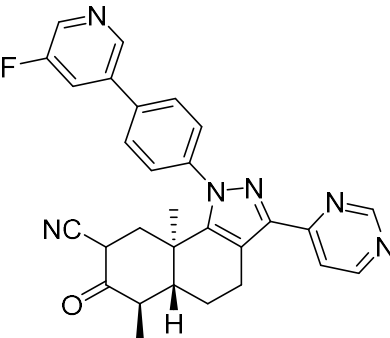
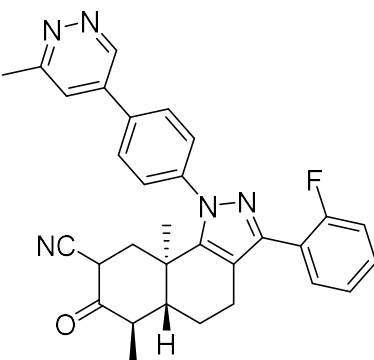
T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (µM)	RORγ IC50 (µM)	NRF2 ARE 2- Vezes (µM)
T164		0,158	0,237	>2,000
T165		0,211	0,471	>2,000
T166		0,063	0,228	1,679
T167		0,053	0,245	1,108

T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T168		0,043	0,296	1,292
T169		0,033	0,371	1,009
T170		0,072	0,103	0,602
T171		0,157	0,260	1,015

T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T172		>0,500	0,178	>2,000
T173		0,119	1,975	0,884
T174		0,368	1,600	0,923
T175		0,036	0,129	0,435

T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T176		0,129	0,120	0,979
T177		0,009	0,052	0,271
T178		0,031	0,064	0,342
T179		0,045	0,037	0,232

T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T180		0,049	0,055	0,308
T181		0,024	0,060	0,250
T182		0,032	0,096	0,249
T183		0,068	0,113	0,526

T n°	Estrutura	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2- Vezes (μM)
T184		0,076	0,116	0,398
T185		>0,500	0,625	>2,000
T186		0,468	0,297	

[0972] Todos os compostos, composições e métodos divulgados e reivindicados no presente documento podem ser produzidos e executados sem experimentos indevidos à luz da presente divulgação. Embora a divulgação possa ter focado em diversas modalidades ou passa ter sido descrita em termos de modalidades preferenciais, será evidente para aqueles versados na técnica que variações e modificações podem ser aplicadas aos compostos, composições e métodos sem afastamento da essência, escopo e conceito da invenção. Todas as variações e modificações evidentes aos versados na técnica são consideradas como sendo

abrangidas pela essência, escopo e conceito da invenção, conforme definido pelas reivindicações anexas.

REFERÊNCIAS

[0973] As referências a seguir, até o ponto em que forneçam detalhes de procedimento exemplificativos ou outros detalhes suplementares àqueles apresentados no presente documento, são especificamente incorporadas ao presente documento a título de referência.

[0974] Anderson, *Practical Process Research & Development – A Guide for Organic Chemists*, 2ª edição, Academic Press, New York, 2012.

[0975] Bronner, *et al.*, *Expert Opin. Ther. Pat.*, 1:101-112, 2017.

[0976] Coltart e Danishefsky, *Org. Lett.*, 5:1289, 2003.

[0977] Fujiwara, *et al.*, *J. Immunol.*, 193(5):2565-73, 2014.

[0978] Gaffen, *et al.*, *Nature Reviews Immunology*, 14(9):585-600, 2014.

[0979] *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use*, Stahl e Wermuth Eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.

[0980] Lu *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011.

[0981] Miosse e Kolls, *Nature Reviews*, 11(10):763-776, 2012.

[0982] Reagan-Shaw *et al.*, *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008.

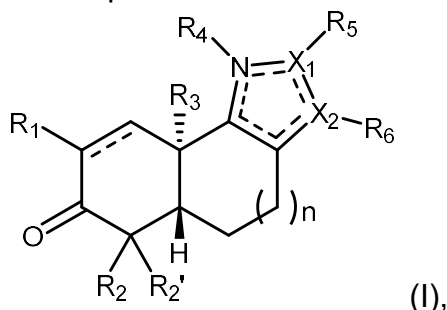
[0983] Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7ª edição, Wiley, 2013.

[0984] Waite e Skokos, *International Journal of Inflammation*, 2012:1-10, 2011.

[0985] Yang, *et al.*, *Trends in Pharmacological Sciences*, 35(10):493-500, 2014.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula:



CARACTERIZADO pelo fato de que:

n é 0, 1 ou 2;

R_1 é ciano, fluoro, $-\text{CF}_3$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, em que:

R_a é hidróxi ou amino; ou

alcóxi_(C≤6), alquilamino_(C≤6), dialquilamino_(C≤6) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

R_2 é hidrogênio; ou

alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), alquinila_(C≤12), arila_(C≤18), aralquila_(C≤18), heteroarila_(C≤18), heteroaralquila_(C≤18) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

R_2' é hidrogênio;

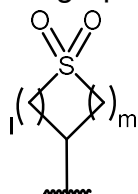
R_3 é alquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

R_4 e R_5 , cada um, independentemente, estão ausentes ou são

cicloalquila_(C≤12), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), $-\text{arenodi-il}_{(C≤12)}-\text{alquila}_{(C≤12)}$, $-\text{arenodi-il}_{(C≤12)}-\text{arila}_{(C≤12)}$, $-\text{arenodi-il}_{(C≤12)}-\text{heteroarila}_{(C≤12)}$, $-\text{arenodi-il}_{(C≤12)}-\text{heterocicloalquila}_{(C≤12)}$, $-\text{arenodi-il}_{(C≤12)}-\text{cicloalquila}_{(C≤12)}$, $-\text{heteroarenodi-il}_{(C≤12)}-\text{alquila}_{(C≤12)}$, $-\text{heteroarenodi-il}_{(C≤12)}-\text{arila}_{(C≤12)}$, $-\text{heteroarenodi-il}_{(C≤12)}-\text{heteroarila}_{(C≤12)}$, $-\text{heteroarenodi-il}_{(C≤12)}-\text{heterocicloalquila}_{(C≤12)}$, $-\text{heteroarenodi-il}_{(C≤12)}-\text{cicloalquila}_{(C≤12)}$, $-\text{heterocicloalcanodi-il}_{(C≤12)}-\text{arila}_{(C≤12)}$, $-\text{heterocicloalcanodi-il}_{(C≤12)}$

il_(C≤12)–heteroarila_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou

um grupo da fórmula:



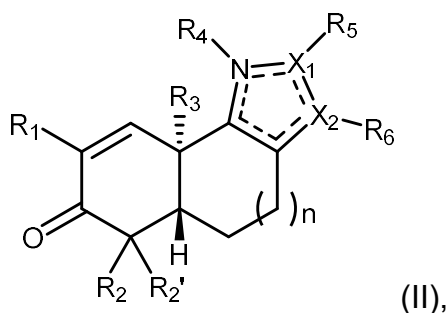
em que I e m são, cada um, 0, 1, 2 ou 3;

R₆ está ausente ou é amino; ou

alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12),
dícicloalquilamino_(C≤12), alquil(cicloalquil)amino_(C≤12), arilamino_(C≤12), diarilamino_(C≤12),
alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), –alcanodi-il_(C≤12)–cicloalquila_(C≤12), –alcanodi-
il_(C≤18)–aralcóxi_(C≤18), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤18), –arenodi-il_(C≤12)–alquila_(C≤12),
aralquila_(C≤18), –arenodi-il_(C≤18)–heterocicloalquila_(C≤12), heteroarila_(C≤18),
–heteroarenodi-il_(C≤12)–alquila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤18), acila_(C≤12), alcóxi_(C≤12) ou uma
versão substituída de qualquer um destes grupos; e

X₁ e X₂ são, cada um, independentemente, C ou N, desde que X₂ seja C quando R₆ for amino, alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), dícicloalquilamino_(C≤12), alquil(cicloalquil)amino_(C≤12), arilamino_(C≤12) ou diarilamino_(C≤12); ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é adicionalmente definido como:



em que:

n é 0, 1 ou 2;

R₁ é ciano, fluoro, –CF₃ ou –C(O)R_a, em que

R_a é hidróxi ou amino; ou

alcóxi($C \leq 6$), alquilamino($C \leq 6$), dialquilamino($C \leq 6$) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

R_2 é hidrogênio; ou

alquila($C \leq 12$), cicloalquila($C \leq 12$), alquenila($C \leq 12$), alquinila($C \leq 12$), arila($C \leq 18$), aralquila($C \leq 18$), heteroarila($C \leq 18$), heteroaralquila($C \leq 18$) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

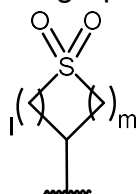
R_2' é hidrogênio;

R_3 é alquila($C \leq 12$), alquenila($C \leq 12$), arila($C \leq 12$), aralquila($C \leq 12$) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

R_4 e R_5 , cada um, independentemente, estão ausentes ou são

cicloalquila($C \leq 12$), heterocicloalquila($C \leq 12$), arila($C \leq 12$), aralquila($C \leq 12$), heteroarila($C \leq 12$), heteroaralquila($C \leq 12$), -arenodi-il($C \leq 12$)-alquila($C \leq 12$), -arenodi-il($C \leq 12$)-arila($C \leq 12$), -arenodi-il($C \leq 12$)-heteroarila($C \leq 12$), -arenodi-il($C \leq 12$)-heterocicloalquila($C \leq 12$), -arenodi-il($C \leq 12$)-cicloalquila($C \leq 12$), -heteroarenodi-il($C \leq 12$)-alquila($C \leq 12$), -heteroarenodi-il($C \leq 12$)-arila($C \leq 12$), -heteroarenodi-il($C \leq 12$)-heteroarila($C \leq 12$), -heteroarenodi-il($C \leq 12$)-heterocicloalquila($C \leq 12$), -heteroarenodi-il($C \leq 12$)-cicloalquila($C \leq 12$), -heterocicloalcanodi-il($C \leq 12$)-arila($C \leq 12$), -heterocicloalcanodi-il($C \leq 12$)-heteroarila($C \leq 12$) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou

um grupo da fórmula:



em que l e m são, cada um, 0, 1, 2 ou 3;

R_6 está ausente ou é amino; ou

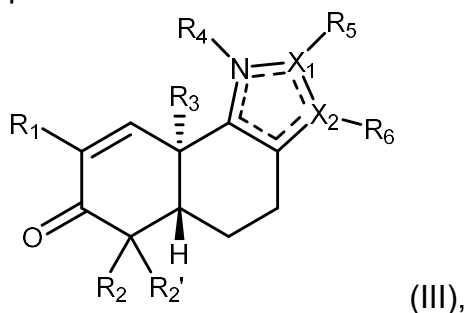
alquilamino($C \leq 12$), dialquilamino($C \leq 12$), cicloalquilamino($C \leq 12$), dicicloalquilamino($C \leq 12$), alquil(cicloalquil)amino($C \leq 12$), arilamino($C \leq 12$), diarilamino($C \leq 12$),

alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), –alcanodi-il_(C≤12)–cicloalquila_(C≤12), –alcanodi-il_(C≤18)–aralcóxi_(C≤18), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤18), –arenodi-il_(C≤12)–alquila_(C≤12), aralquila_(C≤18), –arenodi-il_(C≤18)–heterocicloalquila_(C≤12), heteroarila_(C≤18), –heteroarenodi-il_(C≤12)–alquila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤18), acila_(C≤12), alcóxi_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; e

X₁ e X₂ são, cada um, independentemente, C ou N, desde que X₂ seja C quando R₆ for amino, alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), dicicloalquilamino_(C≤12), alquil(cicloalquil)amino_(C≤12), arilamino_(C≤12) ou diarilamino_(C≤12);

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é adicionalmente definido como:



em que:

R₁ é ciano, fluoro, –CF₃ ou –C(O)R_a, em que

R_a é hidróxi ou amino; ou

alcóxi_(C≤6), alquilamino_(C≤6), dialquilamino_(C≤6) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

R₂ é hidrogênio; ou

alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), alquinila_(C≤12), arila_(C≤18), aralquila_(C≤18), heteroarila_(C≤18), heteroaralquila_(C≤18) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

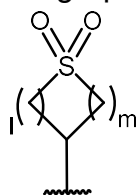
R₂' é hidrogênio;

R₃ é alquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

R₄ e R₅, cada um, independentemente, estão ausentes ou são

cicloalquila_(C≤12), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), –arenodi-il_(C≤12)–alquila_(C≤12), –arenodi-il_(C≤12)–arila_(C≤12), –arenodi-il_(C≤12)–heteroarila_(C≤12), –arenodi-il_(C≤12)–heterocicloalquila_(C≤12), –arenodi-il_(C≤12)–cicloalquila_(C≤12), –heteroarenodi-il_(C≤12)–alquila_(C≤12), –heteroarenodi-il_(C≤12)–arila_(C≤12), –heteroarenodi-il_(C≤12)–heteroarila_(C≤12), –heteroarenodi-il_(C≤12)–heterocicloalquila_(C≤12), –heteroarenodi-il_(C≤12)–cicloalquila_(C≤12), –heterocicloalcanodi-il_(C≤12)–arila_(C≤12), –heterocicloalcanodi-il_(C≤12)–heteroarila_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou

um grupo da fórmula:



em que l e m são, cada um, 0, 1, 2 ou 3;

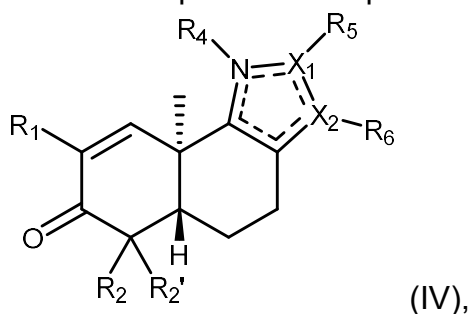
R₆ está ausente ou é amino; ou

alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), dicicloalquilamino_(C≤12), alquil(cicloalquil)amino_(C≤12), arilamino_(C≤12), diarilamino_(C≤12), alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), –alcanodi-il_(C≤12)–cicloalquila_(C≤12), –alcanodi-il_(C≤18)–aralcóxi_(C≤18), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤18), –arenodi-il_(C≤12)–alquila_(C≤12), aralquila_(C≤18), –arenodi-il_(C≤18)–heterocicloalquila_(C≤12), heteroarila_(C≤18), –heteroarenodi-il_(C≤12)–alquila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤18), acila_(C≤12), alcóxi_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; e

X₁ e X₂ são, cada um, independentemente, C ou N, desde que X₂ seja C quando R₆ for amino, alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), dicicloalquilamino_(C≤12), alquil(cicloalquil)amino_(C≤12), arilamino_(C≤12) ou diarilamino_(C≤12); ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3,

CARACTERIZADO pelo fato de que é adicionalmente definido como:



em que:

R_1 é ciano, fluoro, $-\text{CF}_3$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, em que

R_a é hidróxi ou amino; ou

alcóxi_(C≤6), alquilamino_(C≤6), dialquilamino_(C≤6) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

R_2 é hidrogênio; ou

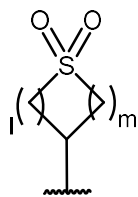
alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), alquinila_(C≤12), arila_(C≤18), aralquila_(C≤18), heteroarila_(C≤18), heteroaralquila_(C≤18) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

R_2' é hidrogênio;

R_4 e R_5 , cada um, independentemente, estão ausentes ou são

cicloalquila_(C≤12), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), $-\text{arenodi-il}_{(C≤12)}-\text{alquila}_{(C≤12)}$, $-\text{arenodi-il}_{(C≤12)}-\text{arila}_{(C≤12)}$, $-\text{arenodi-il}_{(C≤12)}-\text{heteroarila}_{(C≤12)}$, $-\text{arenodi-il}_{(C≤18)}-\text{heterocicloalquila}_{(C≤12)}$, $-\text{arenodi-il}_{(C≤12)}-\text{cicloalquila}_{(C≤12)}$, $-\text{heteroarenodi-il}_{(C≤12)}-\text{alquila}_{(C≤12)}$, $-\text{heteroarenodi-il}_{(C≤12)}-\text{arila}_{(C≤12)}$, $-\text{heteroarenodi-il}_{(C≤12)}-\text{heteroarila}_{(C≤12)}$, $-\text{heteroarenodi-il}_{(C≤12)}-\text{heterocicloalquila}_{(C≤12)}$, $-\text{heteroarenodi-il}_{(C≤12)}-\text{cicloalquila}_{(C≤12)}$, $-\text{heterocicloalcanodi-il}_{(C≤12)}-\text{arila}_{(C≤12)}$, $-\text{heterocicloalcanodi-il}_{(C≤12)}-\text{heteroarila}_{(C≤12)}$ ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou

um grupo da fórmula:



em que I e m são, cada um, 0, 1, 2 ou 3;

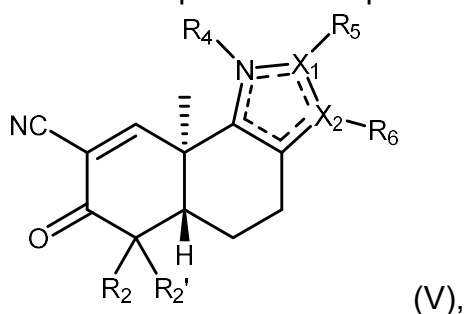
R_6 está ausente ou é amino; ou

alquilamino $_{(C \leq 12)}$, dialquilamino $_{(C \leq 12)}$, cicloalquilamino $_{(C \leq 12)}$,
 dicicloalquilamino $_{(C \leq 12)}$, alquil(cicloalquil)amino $_{(C \leq 12)}$, arilamino $_{(C \leq 12)}$, diarilamino $_{(C \leq 12)}$,
 alquila $_{(C \leq 12)}$, cicloalquila $_{(C \leq 12)}$, -alcanodi-il $_{(C \leq 12)}$ -cicloalquila $_{(C \leq 12)}$, -alcanodi-
 il $_{(C \leq 18)}$ -aralcóxi $_{(C \leq 18)}$, heterocicloalquila $_{(C \leq 12)}$, arila $_{(C \leq 18)}$, -arenodi-il $_{(C \leq 12)}$ -alquila $_{(C \leq 12)}$,
 aralquila $_{(C \leq 18)}$, -arenodi-il $_{(C \leq 18)}$ -heterocicloalquila $_{(C \leq 12)}$, heteroarila $_{(C \leq 18)}$,
 -heteroarenodi-il $_{(C \leq 12)}$ -alquila $_{(C \leq 12)}$, heteroaralquila $_{(C \leq 18)}$, acila $_{(C \leq 12)}$, alcóxi $_{(C \leq 12)}$ ou uma
 versão substituída de qualquer um destes grupos; e

X_1 e X_2 são, cada um, independentemente, C ou N, desde que X_2 seja C
 quando R_6 for amino, alquilamino $_{(C \leq 12)}$, dialquilamino $_{(C \leq 12)}$, cicloalquilamino $_{(C \leq 12)}$,
 dicicloalquilamino $_{(C \leq 12)}$, alquil(cicloalquil)amino $_{(C \leq 12)}$, arilamino $_{(C \leq 12)}$ ou diarilamino $_{(C \leq 12)}$;
 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4,

CARACTERIZADO pelo fato de que é adicionalmente definido como:



em que:

R_2 é hidrogênio; ou

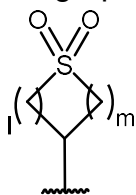
alquila $_{(C \leq 12)}$, cicloalquila $_{(C \leq 12)}$, alquenila $_{(C \leq 12)}$, alquinila $_{(C \leq 12)}$, arila $_{(C \leq 18)}$,
 aralquila $_{(C \leq 18)}$, heteroarila $_{(C \leq 18)}$, heteroaralquila $_{(C \leq 18)}$ ou uma versão substituída de
 qualquer um destes grupos;

R₂' é hidrogênio;

R₄ e R₅, cada um, independentemente, estão ausentes ou são

cicloalquila_(C≤12), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -heterocicloalcanodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -heterocicloalcanodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou

um grupo da fórmula:



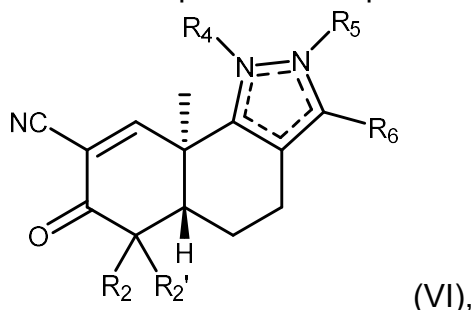
em que I e m são, cada um, 0, 1, 2 ou 3;

R₆ está ausente ou é amino; ou

alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), dicicloalquilamino_(C≤12), alquil(cicloalquil)amino_(C≤12), arilamino_(C≤12), diarilamino_(C≤12), alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), -alcanodi-il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -alcanodi-il_(C≤18)-aralcóxi_(C≤18), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤18), -arenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), aralquila_(C≤18), -arenodi-il_(C≤18)-heterocicloalquila_(C≤12), heteroarila_(C≤18), -heteroarenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤18), acila_(C≤12), alcóxi_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; e

X₁ e X₂ são, cada um, independentemente, C ou N, desde que X₂ seja C quando R₆ for amino, alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), dicicloalquilamino_(C≤12), alquil(cicloalquil)amino_(C≤12), arilamino_(C≤12) ou diarilamino_(C≤12); ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é adicionalmente definido como:



em que:

R₂ é hidrogênio; ou

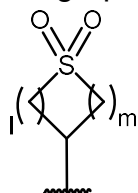
alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), alquênila_(C≤12), alquinila_(C≤12), arila_(C≤18), aralquila_(C≤18), heteroarila_(C≤18), heteroaralquila_(C≤18) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

R₂' é hidrogênio;

R₄ e R₅, cada um, independentemente, estão ausentes ou são

cicloalquila_(C≤12), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -heterocicloalcanodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -heterocicloalcanodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou

um grupo da fórmula:



em que l e m são, cada um, 0, 1, 2 ou 3; e

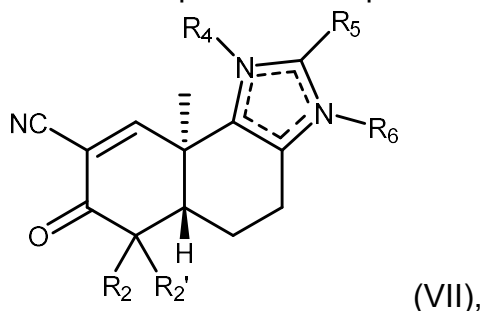
R₆ está ausente ou é

alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12),
 dicicloalquilamino_(C≤12), alquil(cicloalquil)amino_(C≤12), arilamino_(C≤12), diarilamino_(C≤12),
 alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), –alcanodi-il_(C≤12)–cicloalquila_(C≤12), –alcanodi-
 il_(C≤18)–aralcóxi_(C≤18), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤18), –arenodi-il_(C≤12)–alquila_(C≤12),
 aralquila_(C≤18), –arenodi-il_(C≤18)–heterocicloalquila_(C≤12), heteroarila_(C≤18),
 –heteroarenodi-il_(C≤12)–alquila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤18), acila_(C≤12), alcóxi_(C≤12) ou uma
 versão substituída de qualquer um destes grupos;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3,

CARACTERIZADO pelo fato de que é adicionalmente definido como:



em que:

R₂ é hidrogênio; ou

alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), alquenila_(C≤12), alquinila_(C≤12), arila_(C≤18),
 aralquila_(C≤18), heteroarila_(C≤18), heteroaralquila_(C≤18) ou uma versão substituída de
 qualquer um destes grupos; ou

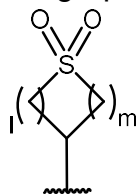
R₂' é hidrogênio;

R₄ e R₅, cada um, independentemente, estão ausentes ou são

cicloalquila_(C≤12), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12),
 heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), –arenodi-il_(C≤12)–alquila_(C≤12), –arenodi-
 il_(C≤12)–arila_(C≤12), –arenodi-il_(C≤12)–heteroarila_(C≤12), –arenodi-
 il_(C≤12)–heterocicloalquila_(C≤12), –arenodi-il_(C≤12)–cicloalquila_(C≤12), –heteroarenodi-
 il_(C≤12)–alquila_(C≤12), –heteroarenodi-il_(C≤12)–arila_(C≤12), –heteroarenodi-
 il_(C≤12)–heteroarila_(C≤12), –heteroarenodi-il_(C≤12)–heterocicloalquila_(C≤12), –heteroarenodi-

$\text{il}_{(\text{C}\leq 12)}$ -cicloalquila $_{(\text{C}\leq 12)}$, -heterocicloalcanodi- $\text{il}_{(\text{C}\leq 12)}$ -arila $_{(\text{C}\leq 12)}$, -heterocicloalcanodi- $\text{il}_{(\text{C}\leq 12)}$ -heteroarila $_{(\text{C}\leq 12)}$ ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou

um grupo da fórmula:



em que l e m são, cada um, 0, 1, 2 ou 3; e

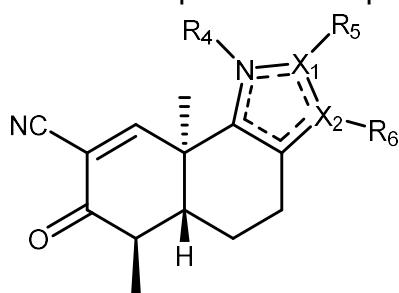
R_6 está ausente ou é

alquilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$, dialquilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$, cicloalquilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$,
dícicloalquilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$, alquil(cicloalquil)amino $_{(\text{C}\leq 12)}$, arilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$, diarilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$,
alquila $_{(\text{C}\leq 12)}$, cicloalquila $_{(\text{C}\leq 12)}$, -alcanodi- $\text{il}_{(\text{C}\leq 12)}$ -cicloalquila $_{(\text{C}\leq 12)}$, -alcanodi-
 $\text{il}_{(\text{C}\leq 18)}$ -aralcóxi $_{(\text{C}\leq 18)}$, heterocicloalquila $_{(\text{C}\leq 12)}$, arila $_{(\text{C}\leq 18)}$, -arenodi- $\text{il}_{(\text{C}\leq 12)}$ -alquila $_{(\text{C}\leq 12)}$,
aralquila $_{(\text{C}\leq 18)}$, -arenodi- $\text{il}_{(\text{C}\leq 18)}$ -heterocicloalquila $_{(\text{C}\leq 12)}$, heteroarila $_{(\text{C}\leq 18)}$,
-heteroarenodi- $\text{il}_{(\text{C}\leq 12)}$ -alquila $_{(\text{C}\leq 12)}$, heteroaralquila $_{(\text{C}\leq 18)}$, acila $_{(\text{C}\leq 12)}$, alcóxi $_{(\text{C}\leq 12)}$ ou uma
versão substituída de qualquer um destes grupos;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4,

CARACTERIZADO pelo fato de que é adicionalmente definido como:



(VIII),

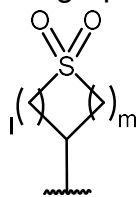
em que:

R_4 e R_5 , cada um, independentemente, estão ausentes ou são

cicloalquila $_{(\text{C}\leq 12)}$, heterocicloalquila $_{(\text{C}\leq 12)}$, arila $_{(\text{C}\leq 12)}$, aralquila $_{(\text{C}\leq 12)}$,
heteroarila $_{(\text{C}\leq 12)}$, heteroaralquila $_{(\text{C}\leq 12)}$, -arenodi- $\text{il}_{(\text{C}\leq 12)}$ -alquila $_{(\text{C}\leq 12)}$, -arenodi-
 $\text{il}_{(\text{C}\leq 12)}$ -arila $_{(\text{C}\leq 12)}$, -arenodi- $\text{il}_{(\text{C}\leq 12)}$ -heteroarila $_{(\text{C}\leq 12)}$, -arenodi-

$\text{il}_{(\text{C}\leq 12)}\text{-heterocicloalquila}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{-arenodi-il}_{(\text{C}\leq 12)}\text{-cicloalquila}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{-heteroarenodi-il}_{(\text{C}\leq 12)}\text{-alquila}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{-heteroarenodi-il}_{(\text{C}\leq 12)}\text{-arila}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{-heteroarenodi-il}_{(\text{C}\leq 12)}\text{-heteroarila}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{-heteroarenodi-il}_{(\text{C}\leq 12)}\text{-heterocicloalquila}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{-heteroarenodi-il}_{(\text{C}\leq 12)}\text{-cicloalquila}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{-heterocicloalcanodi-il}_{(\text{C}\leq 12)}\text{-arila}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{-heterocicloalcanodi-il}_{(\text{C}\leq 12)}\text{-heteroarila}_{(\text{C}\leq 12)}$ ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou

um grupo da fórmula:



em que l e m são, cada um, 0, 1, 2 ou 3; e

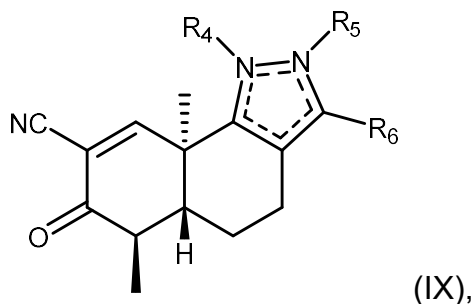
R_6 está ausente ou é

$\text{alquilamino}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{dialquilamino}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{cicloalquilamino}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{dícicloalquilamino}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{alquil(cicloalquil)amino}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{arilamino}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{diarilamino}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{alquila}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{cicloalquila}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{-alcanodi-il}_{(\text{C}\leq 12)}\text{-cicloalquila}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{-alcanodi-il}_{(\text{C}\leq 18)}\text{-aralcóxi}_{(\text{C}\leq 18)}$, $\text{heterocicloalquila}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{arila}_{(\text{C}\leq 18)}$, $\text{-arenodi-il}_{(\text{C}\leq 12)}\text{-alquila}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{aralquila}_{(\text{C}\leq 18)}$, $\text{-arenodi-il}_{(\text{C}\leq 18)}\text{-heterocicloalquila}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{heteroarila}_{(\text{C}\leq 18)}$, $\text{-heteroarenodi-il}_{(\text{C}\leq 12)}\text{-alquila}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{heteroaralquila}_{(\text{C}\leq 18)}$, $\text{acila}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{alcóxi}_{(\text{C}\leq 12)}$ ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; e

X_1 e X_2 são, cada um, independentemente, C ou N, desde que X_2 seja C quando R_6 for amino, $\text{alquilamino}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{dialquilamino}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{cicloalquilamino}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{dícicloalquilamino}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{alquil(cicloalquil)amino}_{(\text{C}\leq 12)}$, $\text{arilamino}_{(\text{C}\leq 12)}$ ou $\text{diarilamino}_{(\text{C}\leq 12)}$; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou 8,

CARACTERIZADO pelo fato de que é adicionalmente definido como:

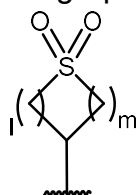


em que:

R₄ e R₅, cada um, independentemente, estão ausentes ou são

cicloalquila_(C≤12), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -heterocicloalcanodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -heterocicloalcanodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou

um grupo da fórmula:



em que I e m são, cada um, 0, 1, 2 ou 3; e

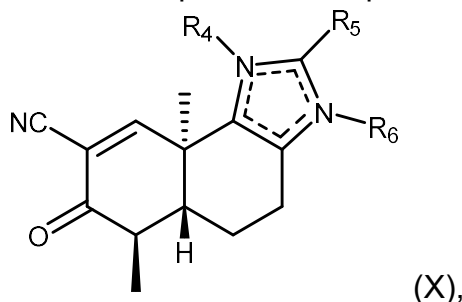
R₆ está ausente ou é

alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), dicicloalquilamino_(C≤12), alquil(cicloalquil)amino_(C≤12), arilamino_(C≤12), diarilamino_(C≤12), alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), -alcanodi-il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -alcanodi-il_(C≤18)-aralcóxi_(C≤18), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤18), -arenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), aralquila_(C≤18), -arenodi-il_(C≤18)-heterocicloalquila_(C≤12), heteroarila_(C≤18), -heteroarenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤18), acila_(C≤12), alcóxi_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou 8,

CARACTERIZADO pelo fato de que é adicionalmente definido como:

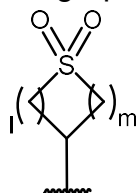


em que:

R₄ e R₅, cada um, independentemente, estão ausentes ou são

cicloalquila_(C≤12), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤12), aralquila_(C≤12), heteroarila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), -arenodi-il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12), -heteroarenodi-il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -heterocicloalcanodi-il_(C≤12)-arila_(C≤12), -heterocicloalcanodi-il_(C≤12)-heteroarila_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos; ou

um grupo da fórmula:



em que I e m são, cada um, 0, 1, 2 ou 3; e

R₆ está ausente ou é

alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), dicicloalquilamino_(C≤12), alquil(cicloalquil)amino_(C≤12), arilamino_(C≤12), diarilamino_(C≤12), alquila_(C≤12), cicloalquila_(C≤12), -alcanodi-il_(C≤12)-cicloalquila_(C≤12), -alcanodi-il_(C≤18)-aralcóxi_(C≤18), heterocicloalquila_(C≤12), arila_(C≤18), -arenodi-il_(C≤12)-alquila_(C≤12),

aralquila_(C≤18), –arenodi-il_(C≤18)–heterocicloalquila_(C≤12), heteroarila_(C≤18), –heteroarenodi-il_(C≤12)–alquila_(C≤12), heteroaralquila_(C≤18), acila_(C≤12), alcóxi_(C≤12) ou uma versão substituída de qualquer um destes grupos;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 e 8, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que X₁ e X₂ são ambos N.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 e 8, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que X₁ e X₂ são ambos N.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, 8, 11 e 12, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que X₁ ou X₂ é N.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, 8 e 11 a 13, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que X₁ é N.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, 8 e 11 a 13, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que X₂ é N.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R₃ é alquila_(C≤12) ou alquila_(C≤12) substituída.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R₃ é alquila_(C≤12).

18. Composto, de acordo com a reivindicação 18, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R₃ é metila.

19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 e 11 a 18, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R₁ é ciano.

20. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 e 11 a 18, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R₁ é –C(O)R_a.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 20, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_a é alcóxi_(C≤6).

22. Composto, de acordo com a reivindicação 21, **CHARACTERIZADO** pelo

fato de que R_a é metóxi.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_a é amino.

24. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 e 11 a 23, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_2 é hidrogênio.

25. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 e 11 a 23, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_2' é hidrogênio, e R_2 é hidrogênio ou metila.

26. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 e 11 a 23, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_2 é alquila($C_{\leq 12}$) ou alquila($C_{\leq 12}$) substituída.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 26, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_2 é alquila($C_{\leq 12}$).

28. Composto, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_2 é metila.

29. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 está ausente.

30. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 é cicloalquila($C_{\leq 12}$) ou cicloalquila($C_{\leq 12}$) substituída.

31. Composto, de acordo com a reivindicação 30, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 é cicloalquila($C_{\leq 12}$).

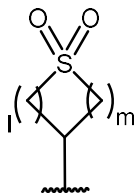
32. Composto, de acordo com a reivindicação 31, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 é ciclo-hexila.

33. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 é heterocicloalquila($C_{\leq 12}$) ou heterocicloalquila($C_{\leq 12}$) substituída.

34. Composto, de acordo com a reivindicação 33, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 é heterocicloalquila($C_{\leq 12}$).

35. Composto, de acordo com a reivindicação 34, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 é tetra-hidro-2*H*-piran-4-ila ou 1,1-dioxidotetra-hidrotiofen-3-ila.

36. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 é:



em que:

I e m são, cada um, 0, 1, 2 ou 3.

37. Composto, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que I é 1 ou 2.

38. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 ou 37, **CARACTERIZADO** pelo fato de que m é 1 ou 2.

39. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 é arila_(C≤18) ou arila_(C≤18) substituída.

40. Composto, de acordo com a reivindicação 39, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 é arila_(C≤18).

41. Composto, de acordo com a reivindicação 40, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 é fenila, *o*-tolila, *p*-tolila, [1,1'-bifenil]-4-ila, 4-isopropilfenila, naftalen-1-ila, 4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-ila ou 2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-ila.

42. Composto, de acordo com a reivindicação 39, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 é arila_(C≤18) substituída.

43. Composto, de acordo com a reivindicação 42, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 é 4-(trifluorometil)fenila, 4-cianofenila, 2-fluorofenila, 4-fluorofenila, 4-clorofenila, 3,4-diclorofenila, 4-metoxifenila, 4-(trifluorometoxi)fenila, 4-carboxifenila, 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-ila, 4'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-ila, 2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-ila, 3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-ila, 2'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-ila, 3'-(hidroximetil)-

[1,1'-bifenil]-4-ila, 4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-ila ou 5-(3-(hidroximetil)fenila.

44. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₄ é araquila_(C≤18) ou araquila_(C≤18) substituída.

45. Composto, de acordo com a reivindicação 44, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₄ é araquila_(C≤18).

46. Composto, de acordo com a reivindicação 45, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₄ é benzila.

47. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₄ é -arenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12) ou -arenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12) substituída.

48. Composto, de acordo com a reivindicação 47, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₄ é -arenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12).

49. Composto, de acordo com a reivindicação 48, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₄ é 4-morfolinofenila.

50. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₄ é heteroarila_(C≤18) ou heteroarila_(C≤18) substituída.

51. Composto, de acordo com a reivindicação 50, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₄ é heteroarila_(C≤18).

52. Composto, de acordo com a reivindicação 51, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₄ é piridin-4-ila, quinolin-4-ila, 5-metilpirindin-2-ila, 6-metilpirindin-3-ila, (piridin-3-il)fenila, (piridin-4-il)fenila, 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenila, 4-(pirimidin-4-il)fenila, 4-(pirimidin-5-il)fenila, 4-(piridin-3-il)fenila, 4-(piridin-4-il)fenila, 5-fenilpiridin-2-ila, [3,3'-bipiridin]-6-ila, 5-ciclopropilpiridin-2-ila, 6-fenilpiridin-3-ila, 4-(6-metilpiridazin-4-il)fenila, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ila, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ila, 4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-ila, 1-fenilpiperidin-4-ila, 4-feniloxazol-2-ila, 4-(6-metilpiridazin-4-il)fenila, 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenila, 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenila, 4-

(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenila, 4-(piridazin-3-il)fenila, 4-(5-metilpiridazin-3-il)fenila, 1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-ila ou benzo[d]tiazol-2-ila.

53. Composto, de acordo com a reivindicação 50, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₄ é heteroarila_(C≤18) substituída.

54. Composto, de acordo com a reivindicação 53, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₄ é 2-fluoro-4-(piridin-3-il)fenila, 5-(trifluorometil)piridin-2-ila, 5-(3-fluorofenil)piridin-2-ila, 5-(4-fluorofenil)piridin-2-ila, 4-(2-(hidroximetil)piridina-4-il)fenila, 4-(2-(fluorometil)piridina-4-il)fenila, 5-(trifluorometil)benzo[d]oxazol-2-ila, 6-clorobenzo[d]tiazol-2-ila ou 4-(5-fluoropiridin-3-il)fenila.

55. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é cicloalquila_(C≤12) ou cicloalquila_(C≤12) substituída.

56. Composto, de acordo com a reivindicação 55, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é cicloalquila_(C≤12).

57. Composto, de acordo com a reivindicação 56, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é ciclo-hexila.

58. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é heterocicloalquila_(C≤12) ou heterocicloalquila_(C≤12) substituída.

59. Composto, de acordo com a reivindicação 58, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é heterocicloalquila_(C≤12).

60. Composto, de acordo com a reivindicação 59, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é tetra-hidro-2*H*-piran-4-ila.

61. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é arila_(C≤18) ou arila_(C≤18) substituída.

62. Composto, de acordo com a reivindicação 61, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é arila_(C≤18).

63. Composto, de acordo com a reivindicação 62, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é fenila, *o*-tolila, *p*-tolila, [1,1'-bifenil]-4-ila, 4-isopropilfenila, naftalen-1-ila, [1,1'-bifenil]-3-ila ou 3-isopropilfenila.

64. Composto, de acordo com a reivindicação 63, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é arila_(C≤18) substituída.

65. Composto, de acordo com a reivindicação 64, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é 4-clorofenila, 3,4-diclorofenila, 4-metoxifenila, 4-(trifluorometoxi)fenila, 3-bromofenila, 3-clorofenila, 4-(dimetilamino)fenila.

66. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é aralquila_(C≤18) ou aralquila_(C≤18) substituída.

67. Composto, de acordo com a reivindicação 66, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é aralquila_(C≤18).

68. Composto, de acordo com a reivindicação 67, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é benzila.

69. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é -arenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12) ou -arenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12) substituída.

70. Composto, de acordo com a reivindicação 69, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é -arenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12).

71. Composto, de acordo com a reivindicação 70, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é 3-morfolinofenila.

72. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é heteroarila_(C≤18) ou heteroarila_(C≤18) substituída.

73. Composto, de acordo com a reivindicação 72, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é heteroarila_(C≤18).

74. Composto, de acordo com a reivindicação 73, **CARACTERIZADO** pelo

fato de que R₅ é piridin-4-ila, quinolin-4-ila, quinolin-3-ila, quinolin-5-ila, 3-(piridin-4-il)fenila, 3-(pirimidin-5-il)fenila, 2-isopropilpirimidin-5-ila, 6-ciclopropilpiridin-3-ila, 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenila, 1-metil-1*H*-pirazol-4-ila, 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenila, 3-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenila ou 2-ciclopropilpiridin-4-ila.

75. Composto, de acordo com a reivindicação 72, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é heteroarila_(C≤18) substituída.

76. Composto, de acordo com a reivindicação 75, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é 2-(trifluorometil)piridin-4-ila ou 3-(5-fluoropiridin-3-il)fenila.

77. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é -heteroarenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12) ou -heteroarenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12) substituída.

78. Composto, de acordo com a reivindicação 77, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é -heteroarenodi-il_(C≤12)-heterocicloalquila_(C≤12).

79. Composto, de acordo com a reivindicação 78, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ é 2-morfolinopiridin-4-ila.

80. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 79, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é amino.

81. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 79, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é alquilamino_(C≤12) ou alquilamino_(C≤12) substituído.

82. Composto, de acordo com a reivindicação 81, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é alquilamino_(C≤12).

83. Composto, de acordo com a reivindicação 82, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é metilamino.

84. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 79, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é cicloalquilamino_(C≤12) ou

cicloalquilamino_(C≤12) substituído.

85. Composto, de acordo com a reivindicação 84, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é cicloalquilamino_(C≤12).

86. Composto, de acordo com a reivindicação 85, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é ciclobutilamino.

87. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 79, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é alquil(cicloalquil)amino_(C≤12) ou alquil(cicloalquil)amino_(C≤12) substituído.

88. Composto, de acordo com a reivindicação 87, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é alquil(cicloalquil)amino_(C≤12).

89. Composto, de acordo com a reivindicação 88, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é metil(ciclobutil)amino.

90. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 79, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é arilamino_(C≤12) ou arilamino_(C≤12) substituído.

91. Composto, de acordo com a reivindicação 90, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é arilamino_(C≤12).

92. Composto, de acordo com a reivindicação 91, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é fenilamino.

93. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 79, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é alquila_(C≤12) ou alquila_(C≤12) substituída.

94. Composto, de acordo com a reivindicação 93, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é alquila_(C≤12).

95. Composto, de acordo com a reivindicação 94, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é metila.

96. Composto, de acordo com a reivindicação 93, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é alquila_(C≤12) substituída.

97. Composto, de acordo com a reivindicação 96, **CHARACTERIZADO** pelo

fato de que R₆ é 2-hidroxietila ou 2-metoxietila.

98. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 79, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é acila_(C≤6) ou acila_(C≤6) substituída.

99. Composto, de acordo com a reivindicação 98, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é acila_(C≤6).

100. Composto, de acordo com a reivindicação 99, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é -C(O)CH₃.

101. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 79, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é cicloalquila_(C≤12) ou cicloalquila_(C≤12) substituída.

102. Composto, de acordo com a reivindicação 101, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é cicloalquila_(C≤12).

103. Composto, de acordo com a reivindicação 102, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é ciclopropila ou ciclo-hexila.

104. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 79, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é -alcanodi-il_(C≤18)-cicloalquila_(C≤18) ou -alcanodi-il_(C≤18)-cicloalquila_(C≤18) substituída.

105. Composto, de acordo com a reivindicação 104, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é -alcanodi-il_(C≤18)-cicloalquila_(C≤18).

106. Composto, de acordo com a reivindicação 105, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é ciclobutilmetila.

107. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 79, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é arila_(C≤18) ou arila_(C≤18) substituída.

108. Composto, de acordo com a reivindicação 107, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é arila_(C≤18).

109. Composto, de acordo com a reivindicação 108, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é fenila, *o*-tolila, *p*-tolila ou 3-isopropilfenila.

110. Composto, de acordo com a reivindicação 107, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_6 é arila_(C≤18) substituída.

111. Composto, de acordo com a reivindicação 110, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_6 é 2-fluorofenila, 4-fluorofenila, 4-(hidroximetil)fenila, 3-fluorofenila ou 4-(fluorometil)fenila.

112. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 79, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_6 é aralquila_(C≤18) ou aralquila_(C≤18) substituída.

113. Composto, de acordo com a reivindicação 112, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_6 é aralquila_(C≤18).

114. Composto, de acordo com a reivindicação 113, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_6 é benzila.

115. Composto, de acordo com a reivindicação 112, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_6 é aralquila_(C≤18) substituída.

116. Composto, de acordo com a reivindicação 115, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_6 é 2-fluorobenzila, 4-fluorobenzila ou 4-clorobenzila.

117. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 79, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_6 é -arenodi-il_(C≤18)-heterocicloalquila_(C≤12) ou -arenodi-il_(C≤18)-heterocicloalquila_(C≤12) substituída.

118. Composto, de acordo com a reivindicação 117, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_6 é -arenodi-il_(C≤18)-heterocicloalquila_(C≤12).

119. Composto, de acordo com a reivindicação 118, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_6 é 4-morfolinofenila.

120. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 79, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_6 é heteroarila_(C≤18) ou heteroarila_(C≤18) substituída.

121. Composto, de acordo com a reivindicação 120, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_6 é heteroarila_(C≤18).

122. Composto, de acordo com a reivindicação 121, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é piridin-2-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, 2-metil-2*H*-tetrazol-5-ila, 1-metil-1*H*-pirazol-4-ila, pirimidin-4-il, pirimidin-5-ila, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenila, piridin-2-ilmetila, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ila ou 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ila.

123. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 79, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é heteroaralquila_(C≤18) ou heteroaralquila_(C≤18).

124. Composto, de acordo com a reivindicação 123, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é heteroaralquila_(C≤18).

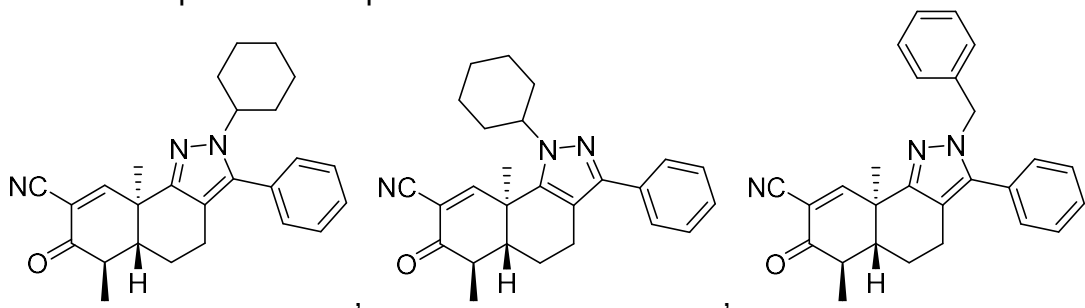
125. Composto, de acordo com a reivindicação 124, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é 2-piridinilmetila ou 4-piridinilmetila.

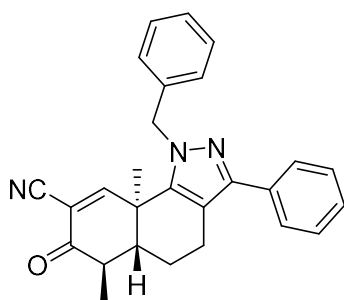
126. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 79, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é -alcanodi-il_(C≤18)-aralcóxi_(C≤18) ou -alcanodi-il_(C≤18)-aralcóxi_(C≤18) substituído.

127. Composto, de acordo com a reivindicação 126, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é -alcanodi-il_(C≤18)-aralcóxi_(C≤18).

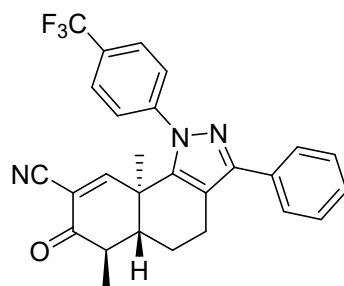
128. Composto, de acordo com a reivindicação 127, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é 2-(benziloxi)etila.

129. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 128, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é adicionalmente definido como:

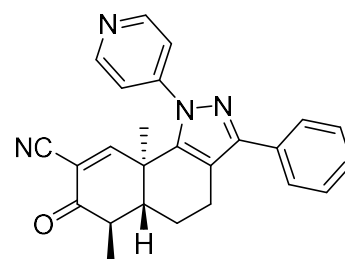




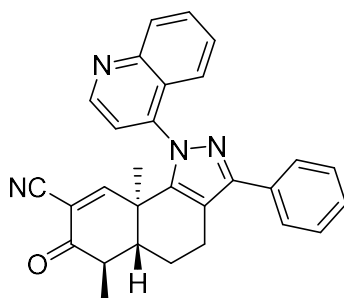
,



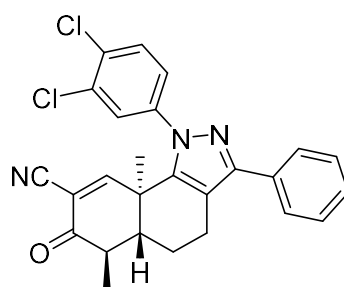
,



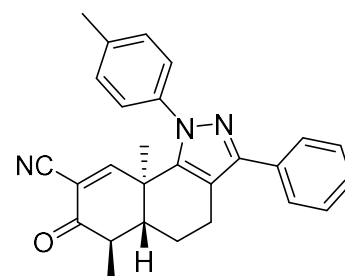
,



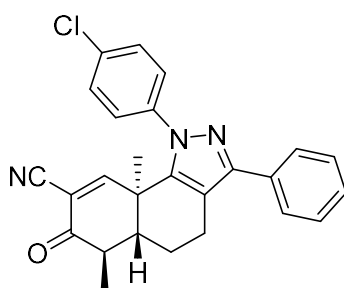
,



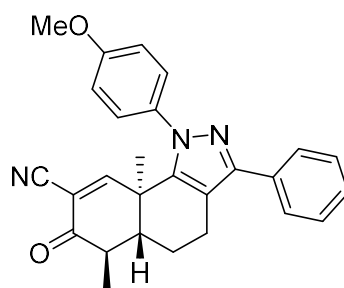
,



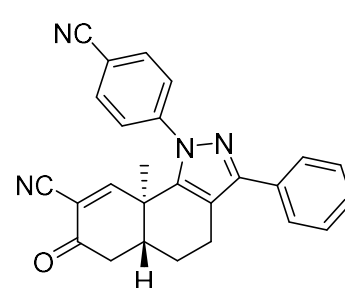
,



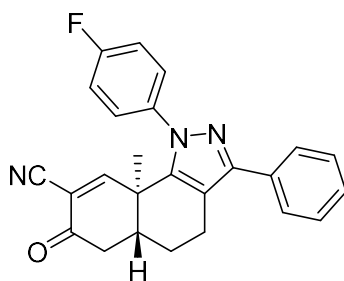
,



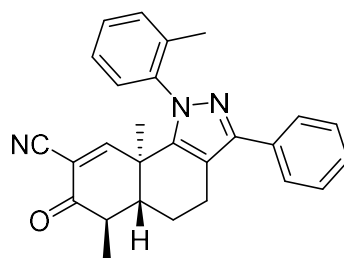
,



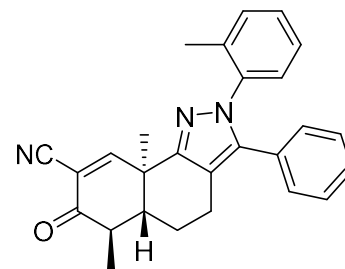
,



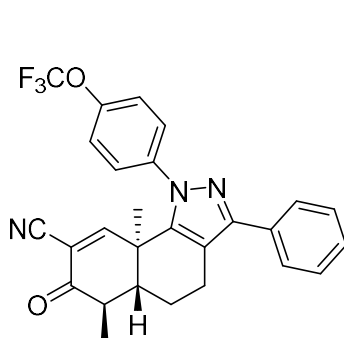
,



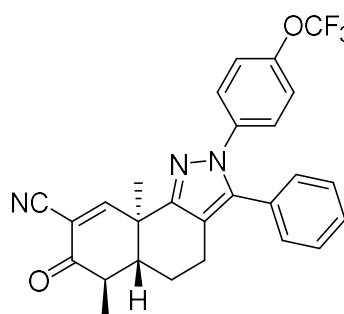
,



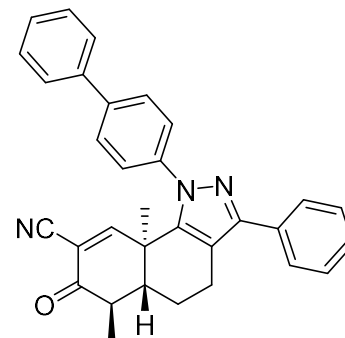
,



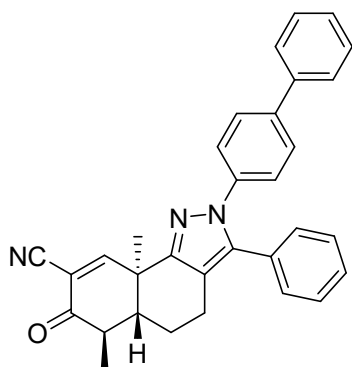
,



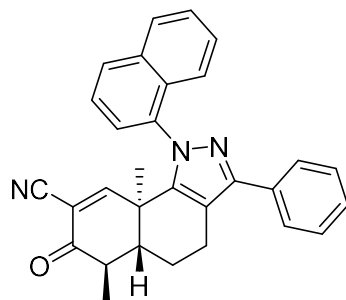
,



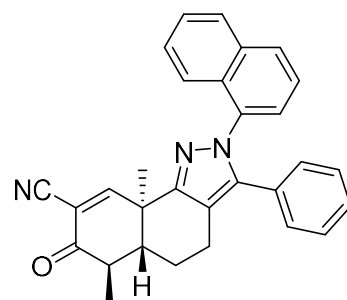
,



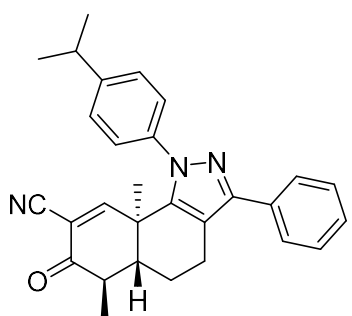
,



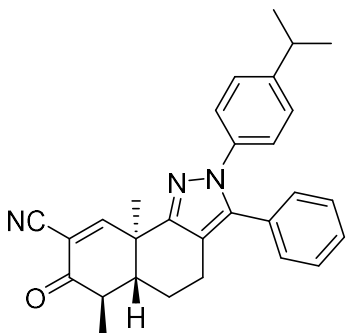
,



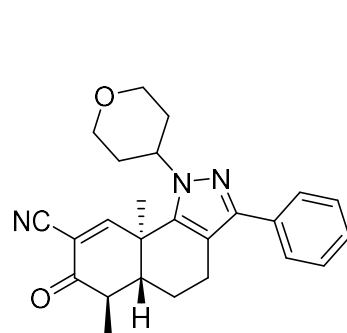
,



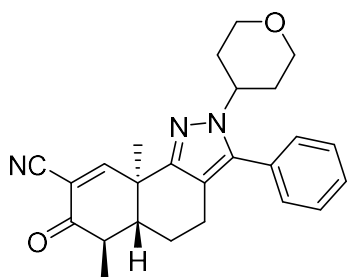
,



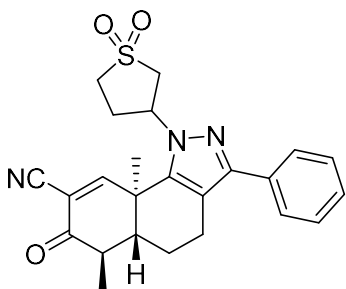
,



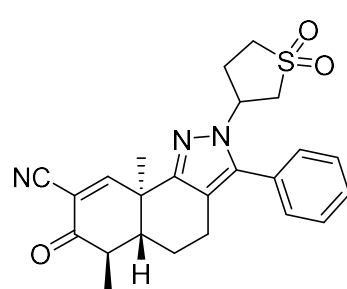
,



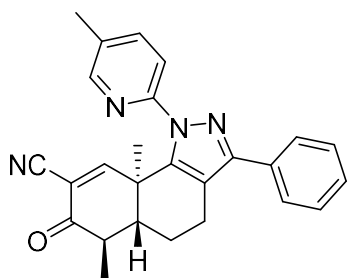
,



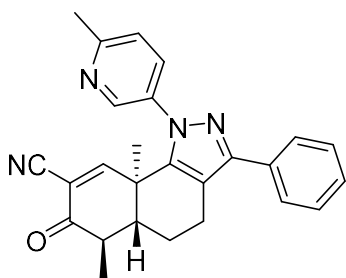
,



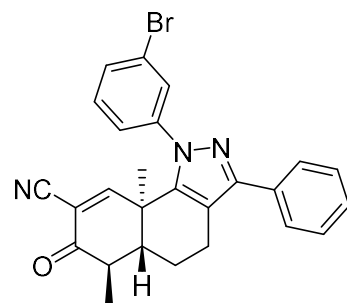
,



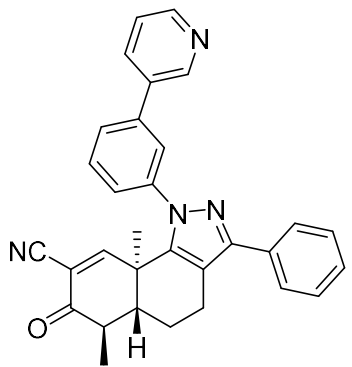
,



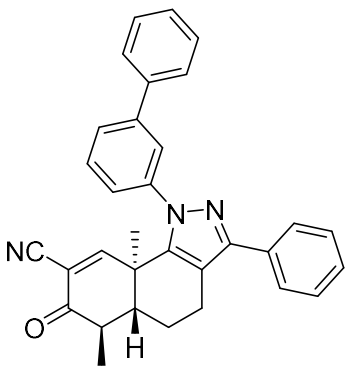
,



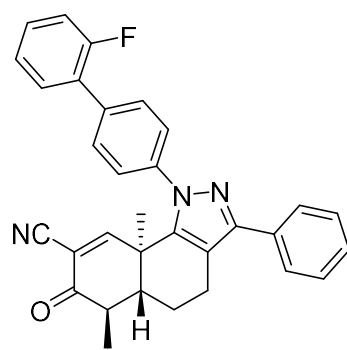
,



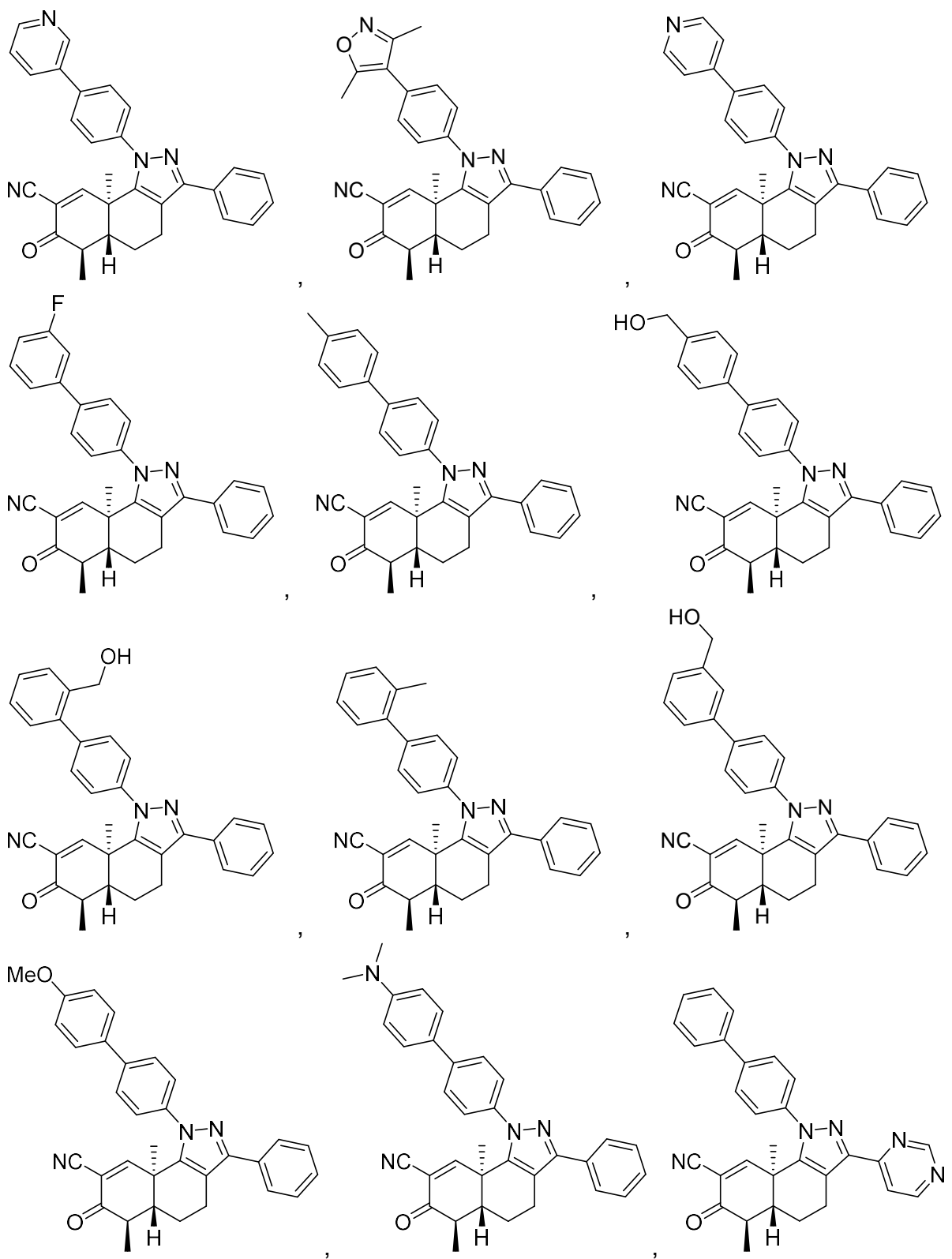
,

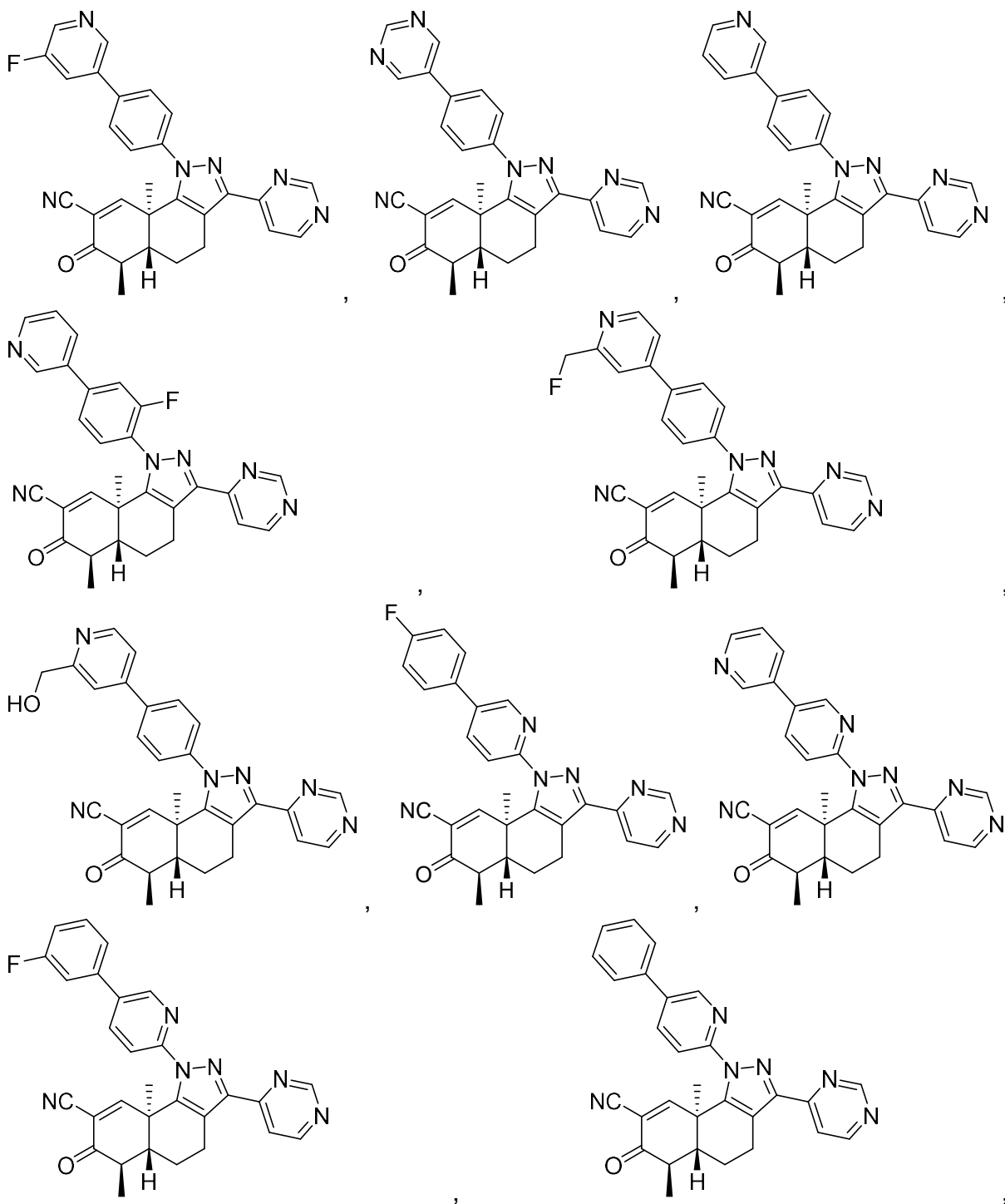


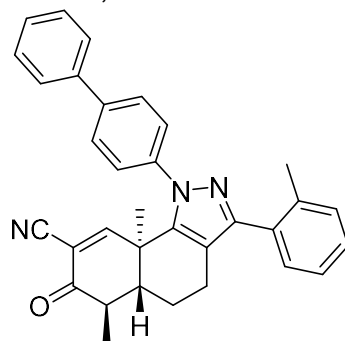
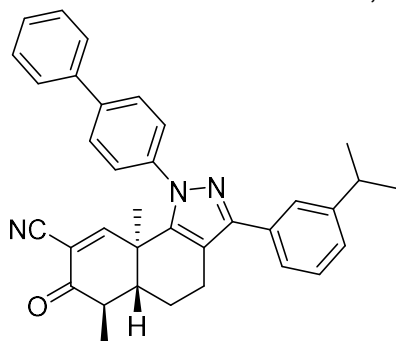
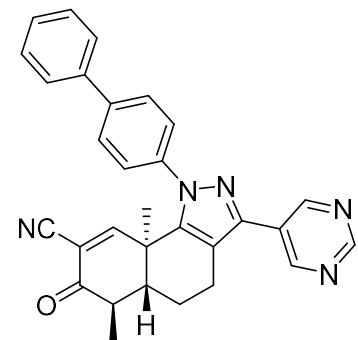
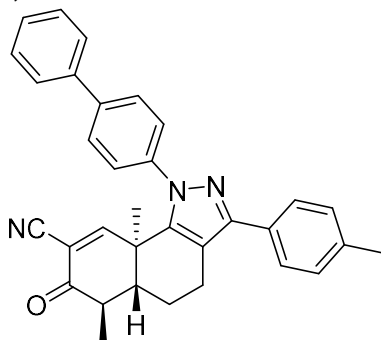
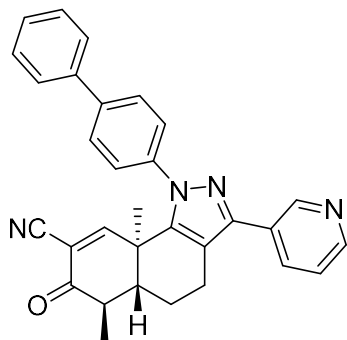
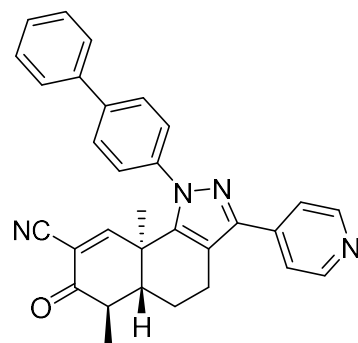
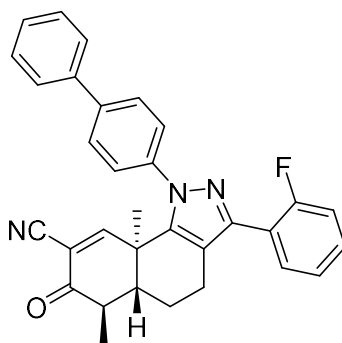
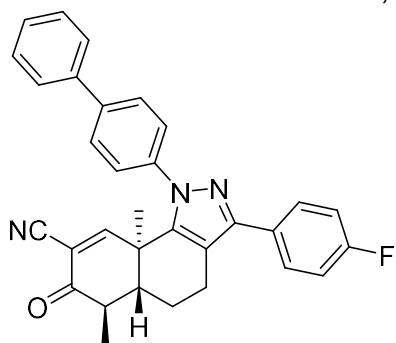
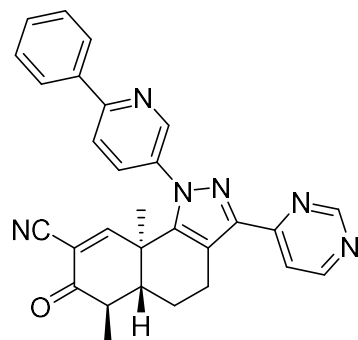
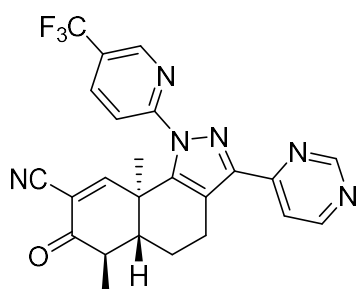
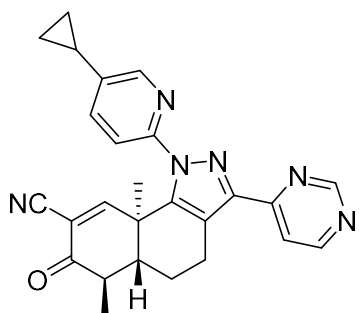
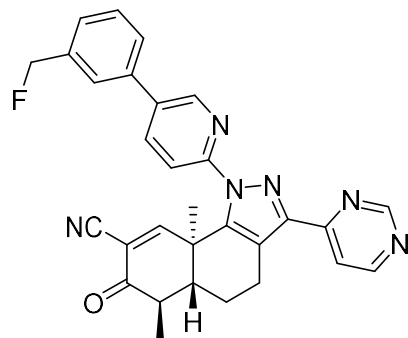
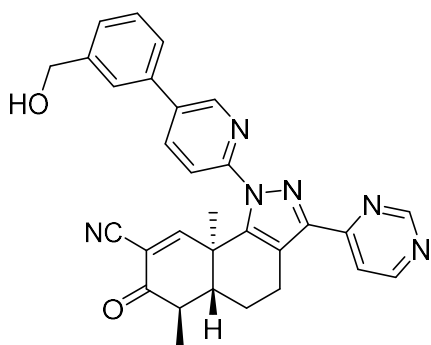
,

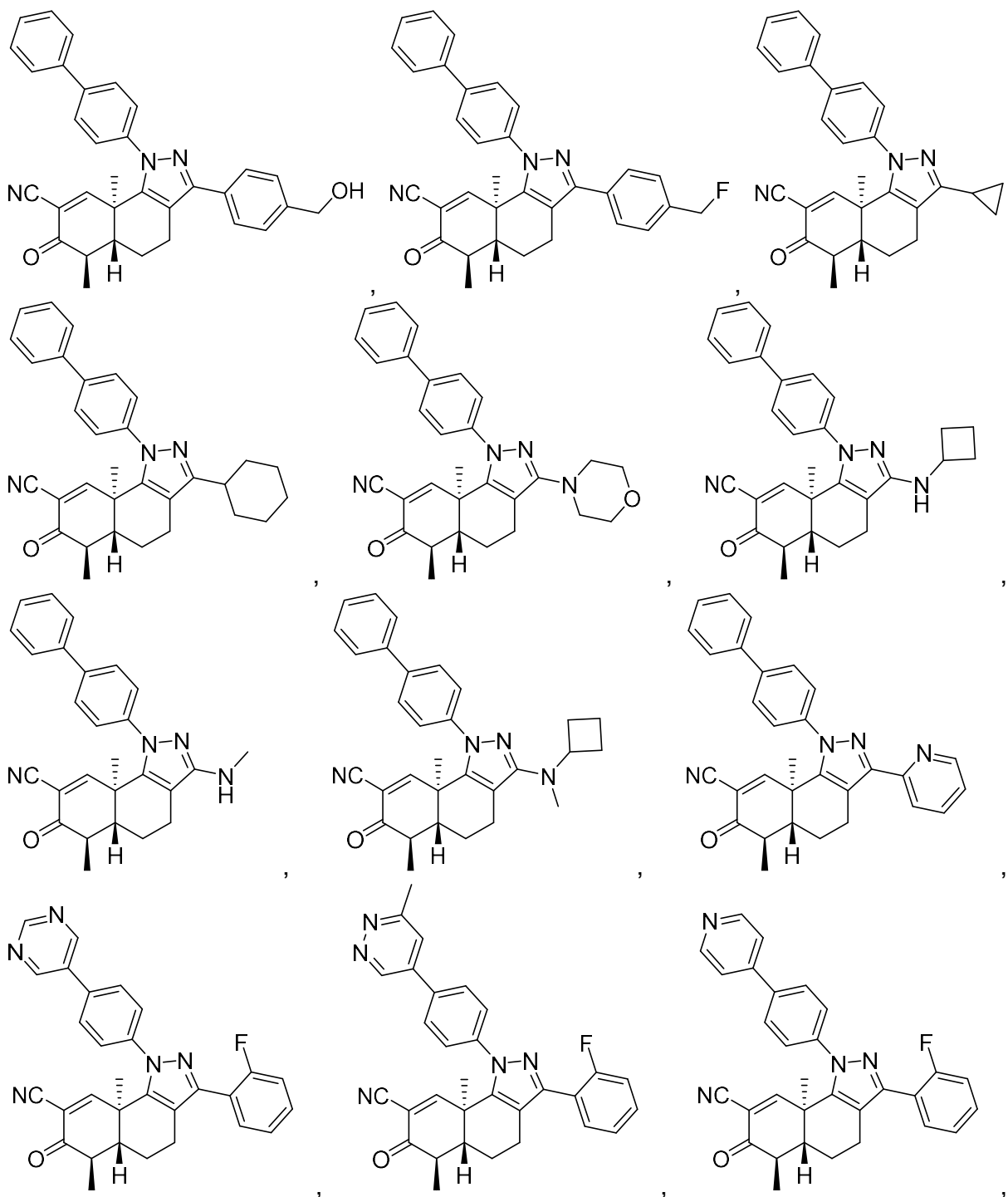


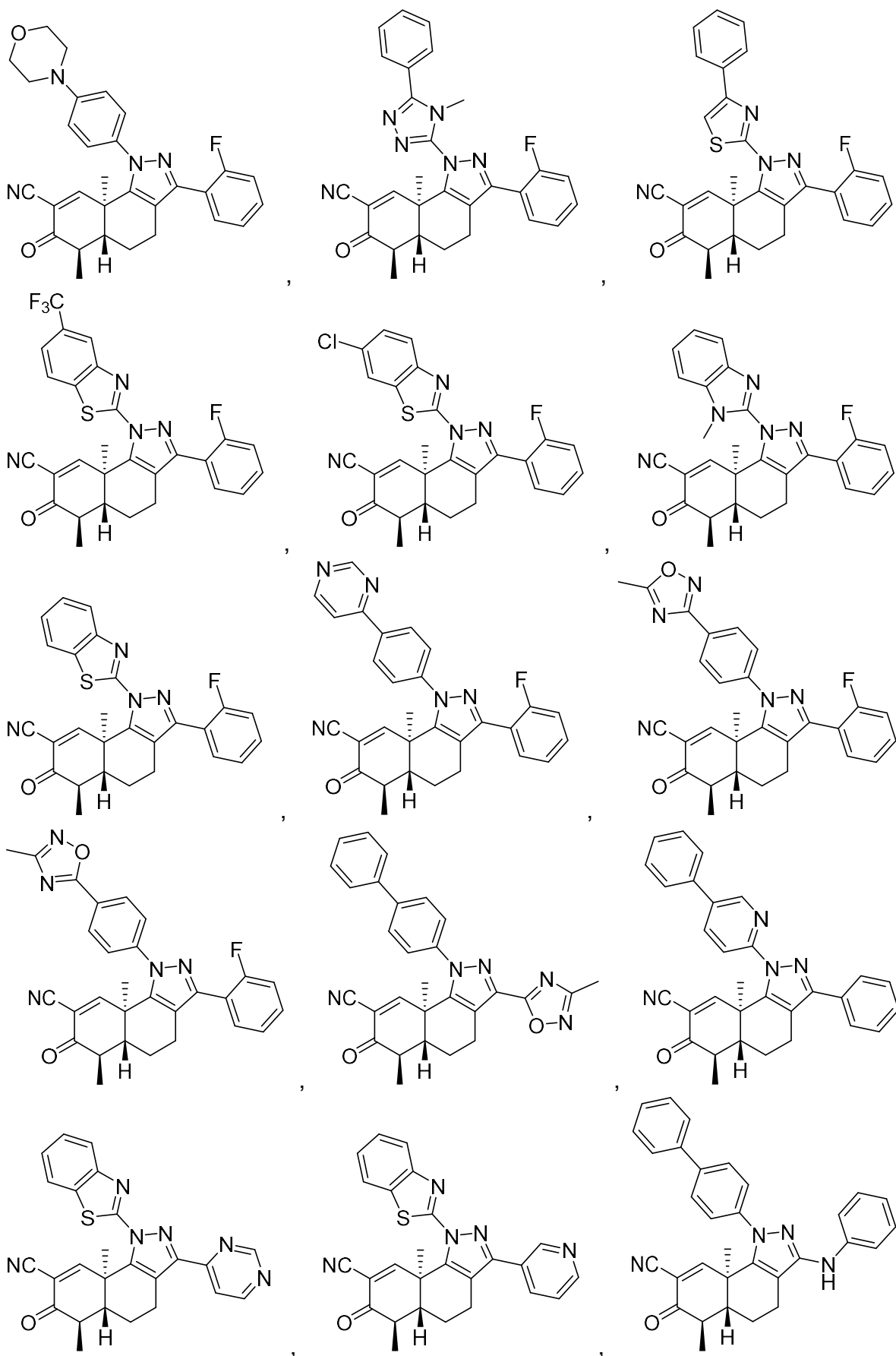
,

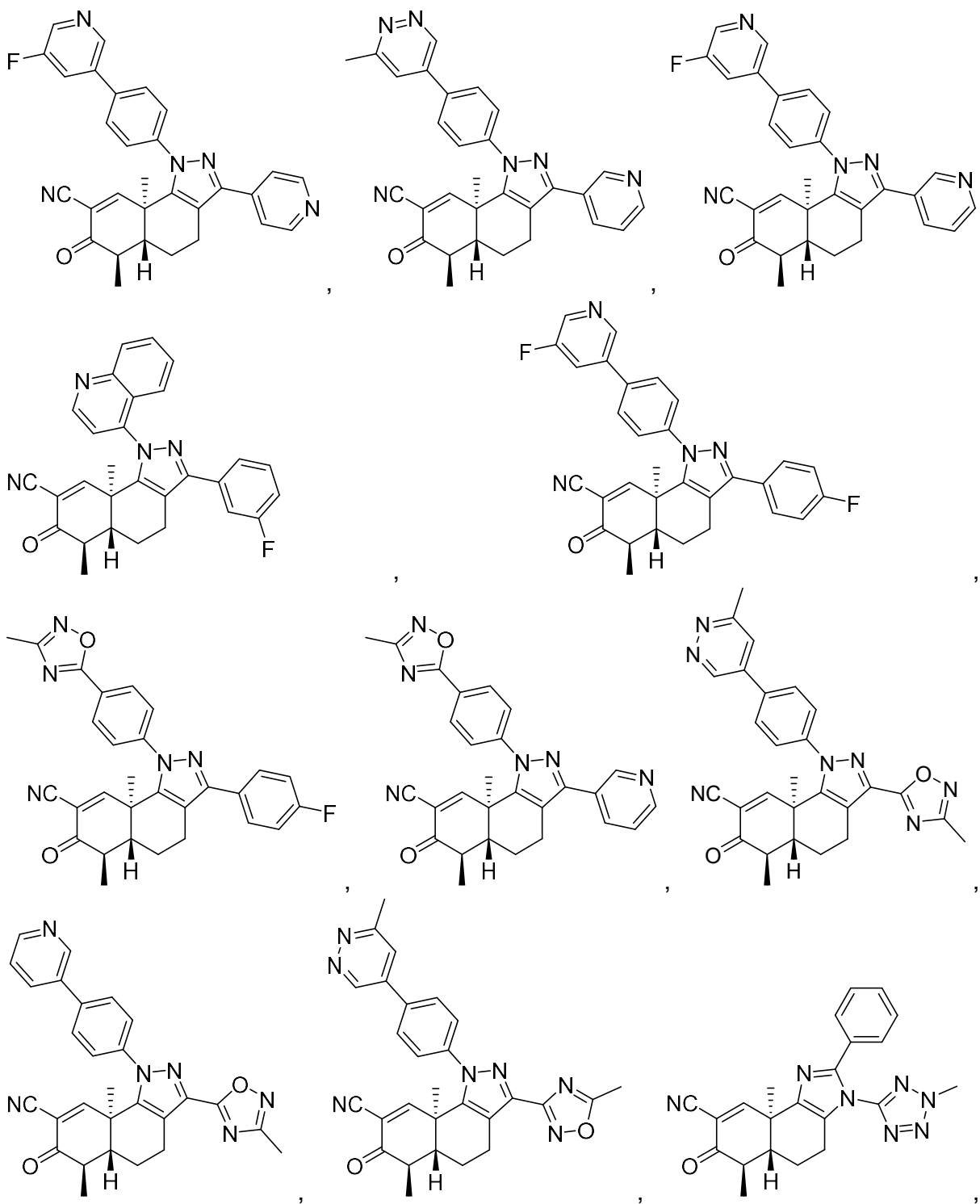


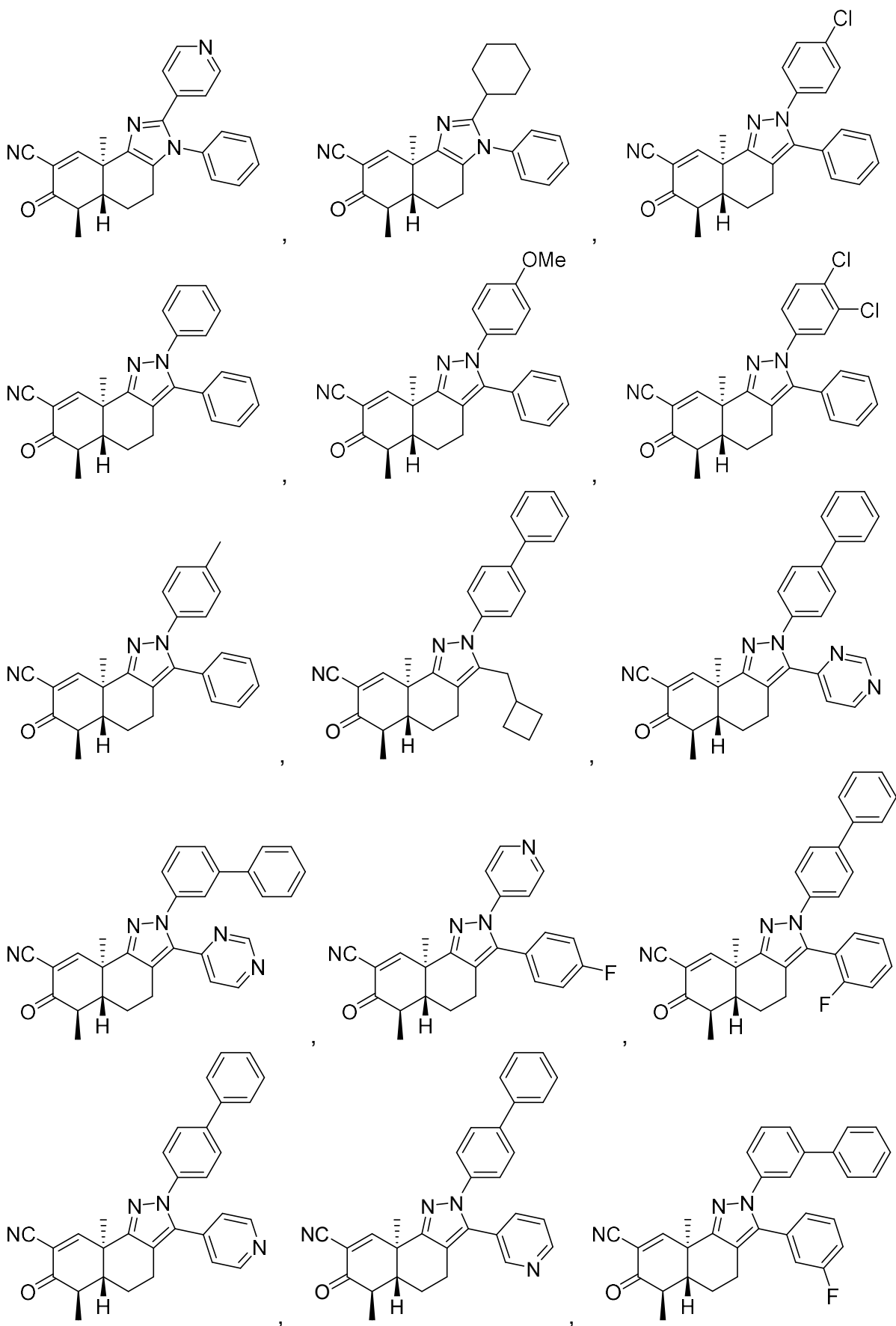


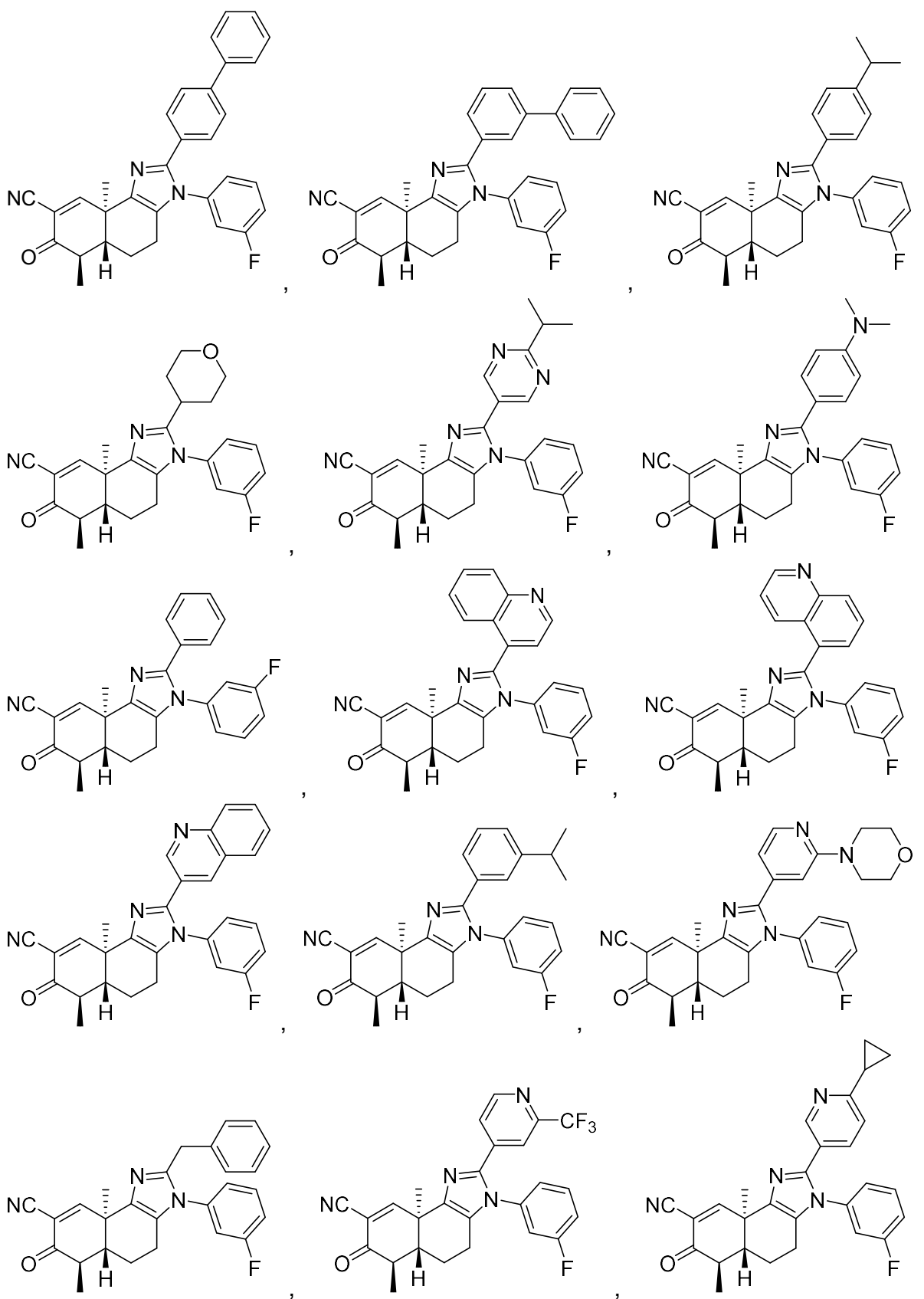


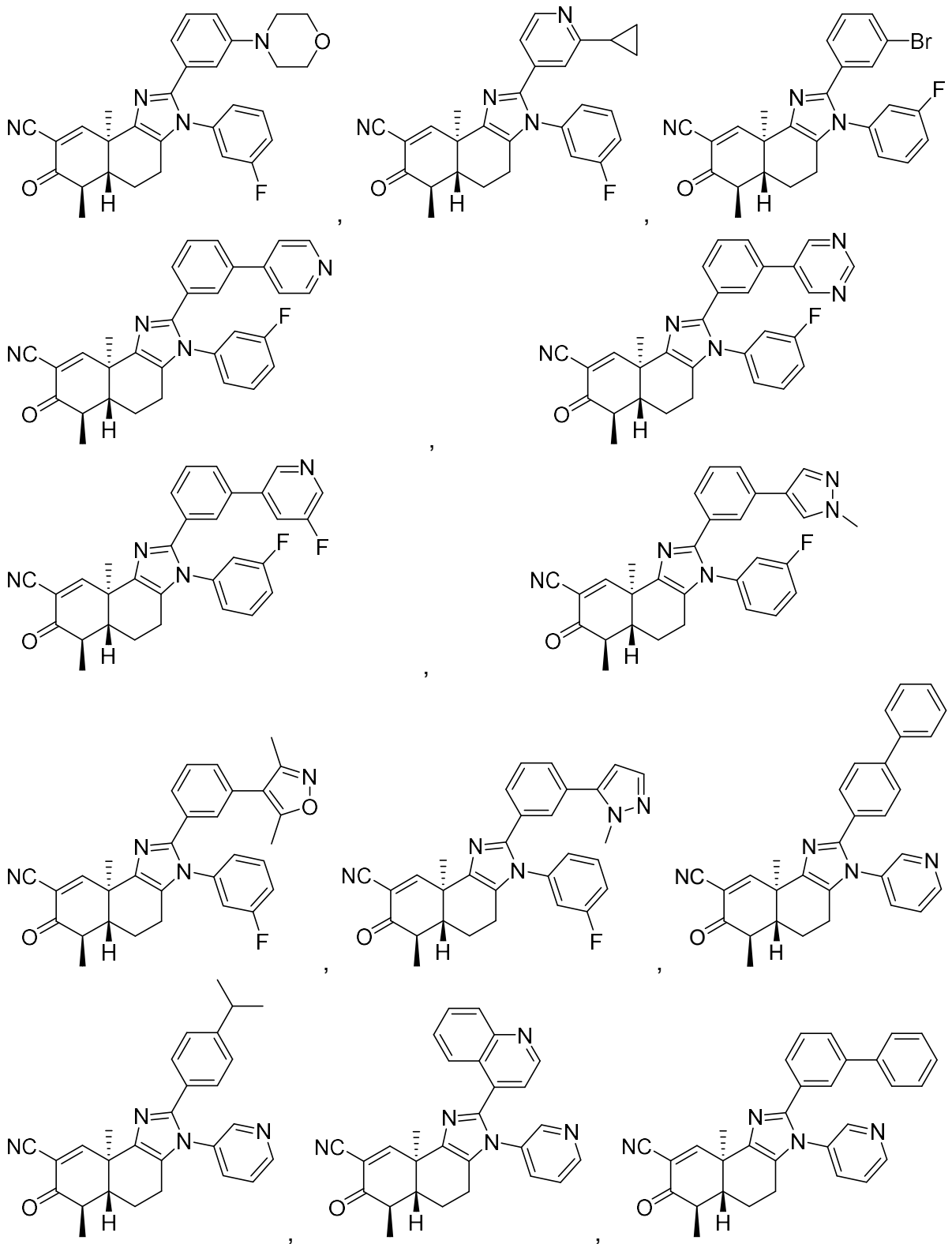


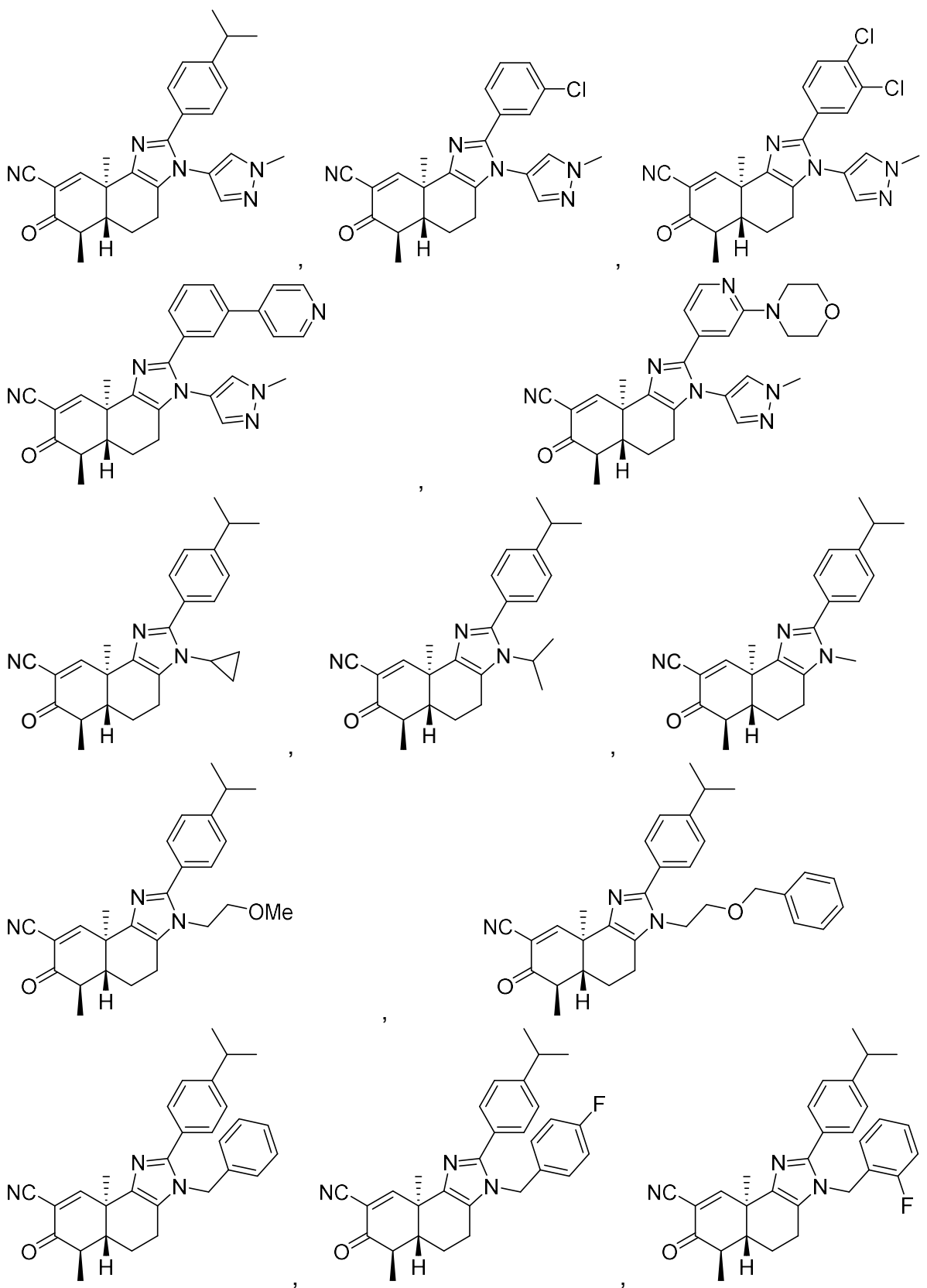


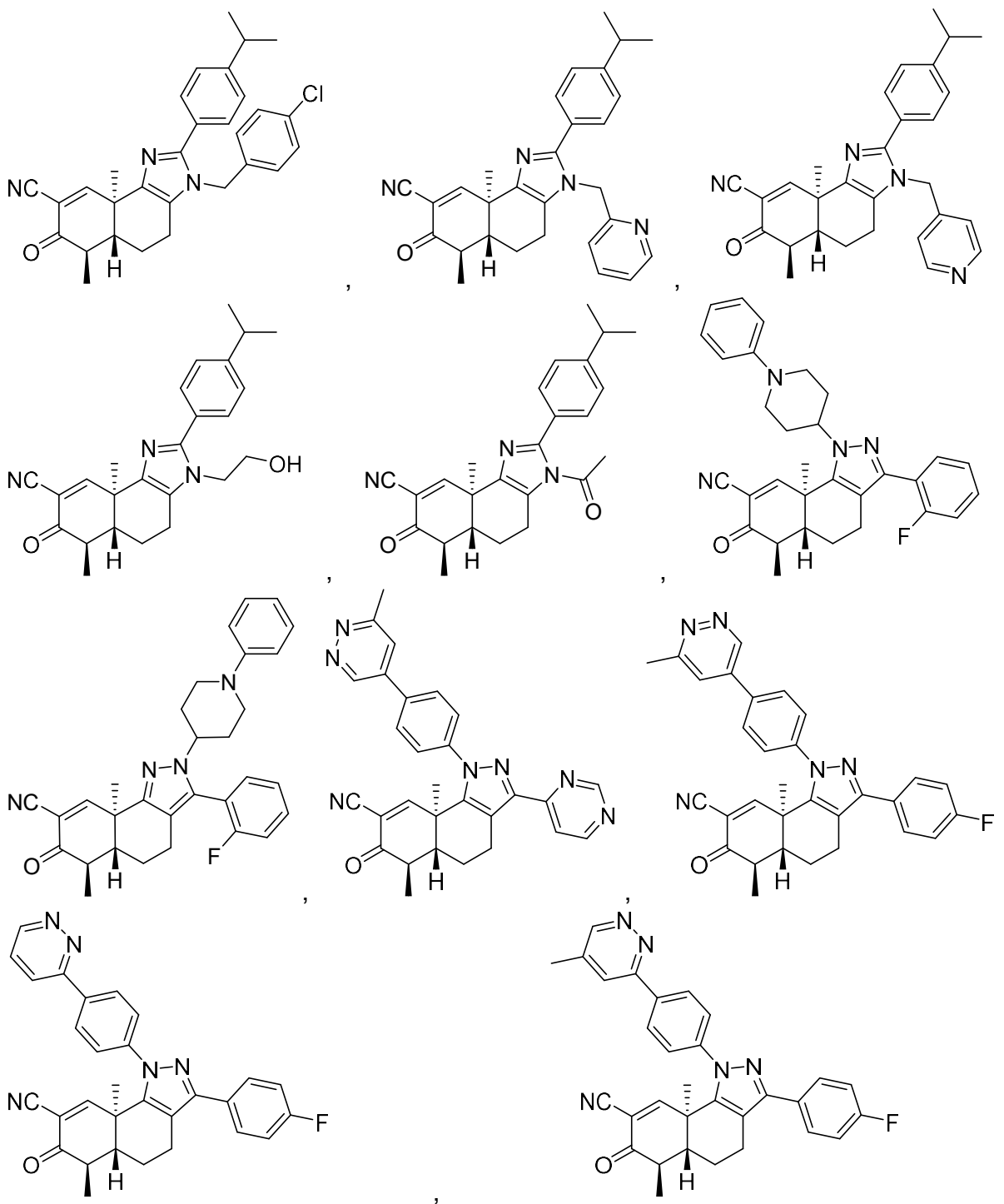


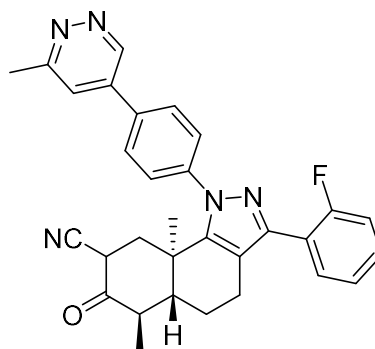
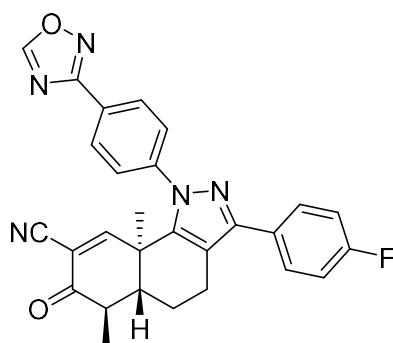
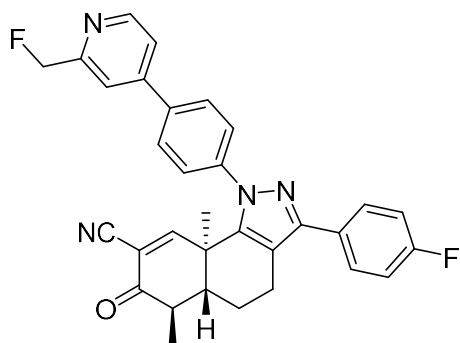






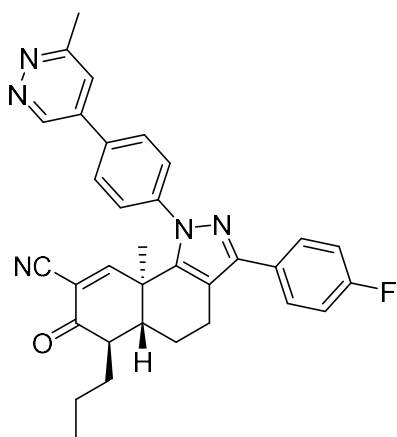
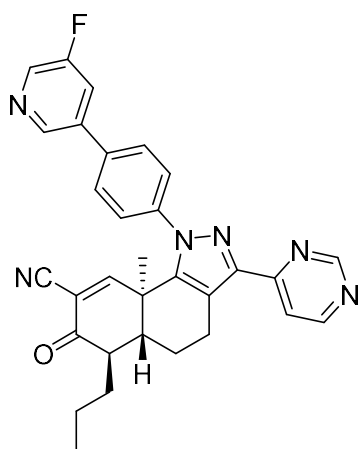
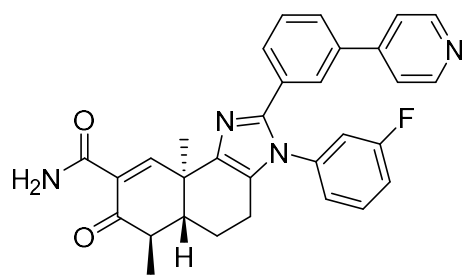
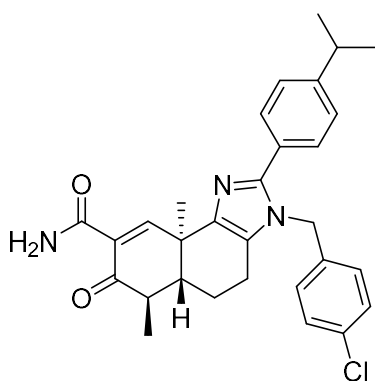
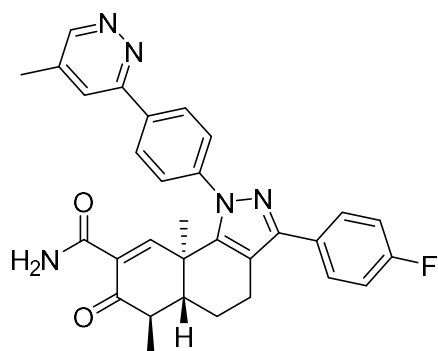
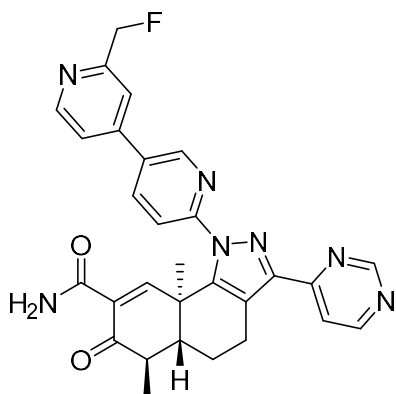
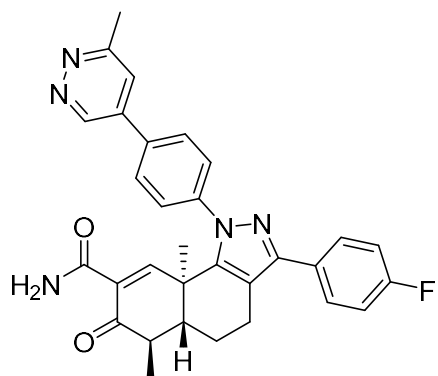
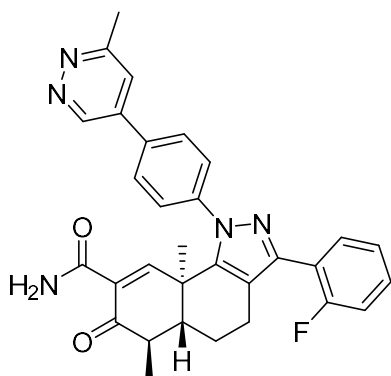




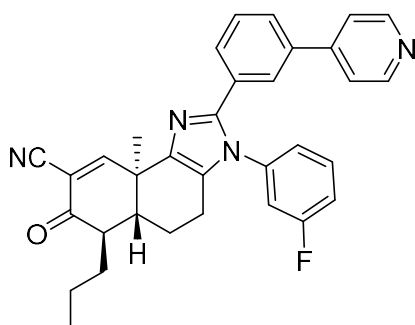


• 2

CARACTERIZADO pelo fato de que é adicionalmente definido como:



OU



ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer uma das fórmulas acima.

131. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a fórmula:

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-ciclo-hexil-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-ciclo-hexil-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-benzil-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-benzil-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(piridin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(quinolin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(3,4-diclorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-1,3-difenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(*p*-tolil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-clorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-metoxifenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,9a*S*)-1-(4-cianofenil)-9a-metil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,9a*S*)-1-(4-fluorofenil)-9a-metil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(*o*-tolil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-2-(*o*-tolil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-1-(naftalen-1-il)-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-2-(naftalen-1-il)-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-

hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-1-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-1-(1,1-dioxidotetra-hidrotiofen-3-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-2-(1,1-dioxidotetra-hidrotiofen-3-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-6,9a-dimetil-1-(5-metilpiridin-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-6,9a-dimetil-1-(6-metilpiridin-3-il)-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-1-(3-bromofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-1-([1,1'-bifenil]-3-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-1-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(4-(piridin-3-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(4-(piridin-4-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(2'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-1-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-1-(4-(pirimidin-5-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(4-(piridin-3-il)fenil)-3-(pirimidin-4-il)-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

ácido 4-((5a*R*,6*R*,9a*S*)-8-ciano-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-1-il)benzoico;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(2-fluoro-4-(piridin-3-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(fluorometil)piridin-4-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([3,3'-bipiridin]-6-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(5-fenilpiridin-2-il)-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(3-(hidroximetil)fenil)piridin-2-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(3-(fluorometil)fenil)piridin-2-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(6-fenilpiridin-3-il)-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(*p*-tolil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-5-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(3-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(*o*-tolil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(4-(hidroximetil)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(4-(fluorometil)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-ciclopropil-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-ciclo-hexil-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-3-morfolino-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(ciclobutilamino)-6,9a-dimetil-7-oxo-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-3-(metilamino)-7-oxo-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(ciclobutil(metil)amino)-6,9a-dimetil-7-

oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-2-il)-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(4-(pirimidin-5-il)fenil)-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-7-

oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(4-(piridin-4-il)fenil)-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-morfolinofenil)-7-oxo-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-metil-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-

3-il)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(4-feniltiazol-2-il)-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(5-

(trifluorometil)benzo[*d*]tiazol-2-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(6-clorobenzo[*d*]tiazol-2-il)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-

oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-

il)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-

oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(4-(pirimidin-4-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(5-fenilpiridin-2-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(fenilamino)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-1-(4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(quinolin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-fluorofenil)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7-oxo-1-(4-(piridin-3-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-7-oxo-2-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-2-(piridin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-ciclo-hexil-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-clorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-2,3-difenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-metoxifenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-

hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-3-fenil-2-(*p*-tolil)-4,5,5*a*,6,7,9*a*-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(ciclobutilmetil)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-4,5,5*a*,6,7,9*a*-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5*a*,6,7,9*a*-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-2-([1,1'-bifenil]-3-il)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5*a*,6,7,9*a*-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-3-(4-fluorofenil)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-2-(piridin-4-il)-4,5,5*a*,6,7,9*a*-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(2-fluorofenil)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-4,5,5*a*,6,7,9*a*-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-3-(piridin-4-il)-4,5,5*a*,6,7,9*a*-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5*a*,6,7,9*a*-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-2-([1,1'-bifenil]-3-il)-3-(3-fluorofenil)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-4,5,5*a*,6,7,9*a*-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(3-fluorofenil)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-4,5,5*a*,6,7,9*a*-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-2-([1,1'-bifenil]-3-il)-3-(3-fluorofenil)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-4,5,5*a*,6,7,9*a*-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-3-(3-fluorofenil)-2-(4-isopropilfenil)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-4,5,5*a*,6,7,9*a*-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5*aR*,6*R*,9*aS*)-3-(3-fluorofenil)-6,9*a*-dimetil-7-oxo-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-4,5,5*a*,6,7,9*a*-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-2-(2-isopropilpirimidin-5-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-2,6,9a-trimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(quinolin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(quinolin-5-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(quinolin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-2-(3-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-2-(2-morfolinopiridin-4-il)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-benzil-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-2-(3-morfolinofenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3-bromofenil)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-
 4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(3-(piridin-4-il)fenil)-
 4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-
 4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-2-(3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-
 oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-2-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-
 7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-
 7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-2-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil)-
 7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-
 4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-
 4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(quinolin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-
 hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-3-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-
 4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-
 oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;
 (5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3-clorofenil)-6,9a-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-oxo-
 4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-6,9a-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-oxo-2-(3-(piridin-4-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-morfolinopiridin-4-il)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-ciclopropil-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-isopropil-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-isopropilfenil)-3,6,9a-trimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-isopropilfenil)-3-(2-metoxietil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-(benziloxi)etil)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-benzil-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-fluorobenzil)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorobenzil)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-clorobenzil)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-4-ilmetil)-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-hidroxietil)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-

4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-acetil-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(1-fenilpiperidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(1-fenilpiperidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-1-(4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(4-(piridazin-3-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(5-metilpiridazin-3-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(fluorometil)piridin-4-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(fluorometil)piridin-4-il)fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,8,9,9a-octa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila; ou

(5a*R*,6*R*,9a*R*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,8,9,9a-octa-hidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

132. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende:

- (a) um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 131; e
- (b) um excipiente.

133. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 132, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição farmacêutica é formulada para administração: por via oral, por via intra-adiposa, por via intra-arterial, por via intra-articular, por via intracraniana, por via intradérmica, por via intralesional, por via intramuscular, por via intranasal, por via intraocular, por via intrapericardial, por via intraperitoneal, por via intrapleural, por via intraprostática, por via intrarectal, por via intratecal, por via intratraqueal, por via intratumoral, por via intraumbilical, por via intravaginal, por via intravenosa, por via intravesicular, por via intravítrea, por via lipossômica, por via local, por via mucosal, por via parenteral, por via retal, por via subconjuntival, por via subcutânea, por via sublingual, por via tópica, por via transbucal, por via transdérmica, por via vaginal, em cremes, em composições lipídicas, via um cateter, via uma lavagem, via infusão contínua, via infusão, via inalação, via injeção, via distribuição local ou via perfusão localizada.

134. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 133, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição farmacêutica é formulada para administração oral.

135. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 133, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição farmacêutica é formulada para administração via injeção.

136. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 135, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição farmacêutica é formulada para administração intra-arterial, administração intramuscular, administração intraperitoneal ou administração intravenosa.

137. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 133, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição farmacêutica é formulada para administração por via tópica.

138. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 137, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição farmacêutica é formulada para administração tópica à pele ou aos olhos.

139. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 132 a 138, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição farmacêutica é formulada como uma dose unitária.

140. Método para tratar ou prevenir uma doença ou distúrbio num paciente que precisa do mesmo **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao paciente uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 139.

141. Método, de acordo com a reivindicação 140, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o paciente é um mamífero.

142. Método, de acordo com a reivindicação 141, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o paciente é um ser humano.

143. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 140 a 142, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou distúrbio está associado à produção aumentada de citocina IL-17.

144. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 140 a 143, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou distúrbio está associado à angiogênese desregulada.

145. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 140 a 144, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou distúrbio é uma doença autoimune, rejeição a órgão, asma, câncer, um distúrbio neurológico, um distúrbio psiquiátrico, um distúrbio neuropsiquiátrico, síndrome de dor crônica, uma afecção inflamatória, um distúrbio retinal ou uma doença cardiovascular.

146. Método, de acordo com a reivindicação 145, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou distúrbio é câncer.

147. Método, de acordo com a reivindicação 145, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença autoimune é psoríase, esclerose múltipla, escleroderma, artrite reumatoide, lúpus, artrite psoriática, espondilite anquilosante, síndrome de Sjögren, vitiligo, uveíte, síndrome do olho seco, esclerose sistêmica, diabetes tipo 1, miastenia grave e doença inflamatória intestinal.

148. Método, de acordo com a reivindicação 145, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença cardiovascular é vasculite, aterosclerose, infarto do miocárdio, miocardite, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar ou derrame.

149. Método, de acordo com a reivindicação 145, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio neurológico é epilepsia, esclerose múltipla, lesão da medula espinhal, síndrome de Guillain-Barre ou outro distúrbio neurológico que envolve sinalização inflamatória desregulada ou estresse oxidativo.

150. Método, de acordo com a reivindicação 149, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio neurodegenerativo é doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica ou doença de Huntington.

151. Método, de acordo com a reivindicação 145, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a afecção inflamatória é pancreatite, hepatite, fibrose pulmonar, fibrose

cística, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, dermatite, gastrite, esofagite, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal, nefrite, perda de massa muscular ou osteoartrite.

152. Método, de acordo com a reivindicação 145, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a síndrome da dor crônica é fibromialgia ou dor neuropática.

153. Método, de acordo com a reivindicação 145, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou distúrbio é uma resposta inflamatória grave a um patógeno.

154. Método, de acordo com a reivindicação 153, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a resposta inflamatória grave a um patógeno é de encefalite, meningite, *H. pylori*, *Toxoplasma gondii* ou *Leishmania spp.*

155. Método, de acordo com a reivindicação 145, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou distúrbio é obesidade ou uma afecção associada à obesidade.

156. Método, de acordo com a reivindicação 155, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a afecção associada à obesidade é resistência à insulina ou doença hepática gordurosa.

157. Método, de acordo com a reivindicação 145, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio retinal é degeneração macular ou outro distúrbio da retina.

158. Método, de acordo com a reivindicação 140, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou distúrbio está associado à inflamação.

159. Método, de acordo com a reivindicação 158, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou distúrbio associado à inflamação é obesidade, diabetes tipo 2 ou uma complicação de diabetes tipo 1 ou tipo 2.

160. Método, de acordo com a reivindicação 159, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a complicação de diabetes tipo 1 ou tipo 2 é neuropatia, função renal reduzida ou doença renal crônica, retinopatia, úlceras diabéticas ou doença cardiovascular.

161. Método, de acordo com a reivindicação 158, **CHARACTERIZADO** pelo

fato de que a doença ou distúrbio associado à inflamação é doença renal crônica.

162. Método, de acordo com a reivindicação 161, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a doença renal crônica é hereditária.

163. Método, de acordo com a reivindicação 161, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a doença renal crônica se deve a uma causa não hereditária.

164. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 140 a 154, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o método compreende administrar o composto uma vez.

165. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 140 a 154, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o método compreende administrar o composto duas ou mais vezes.

RESUMO

“COMPOSTOS DE PIRAZOL E IMIDAZOL PARA INIBIÇÃO DE IL-17 E RORGAMA”

Trata-se de compostos da fórmula (I) assim como análogos dos mesmos, em que as variáveis são definidas no presente documento. São também fornecidas composições farmacêuticas dos mesmos. Em alguns aspectos, os compostos e composições fornecidos no presente documento podem ser usados para modular a atividade de IL-17 e ROR γ . São também fornecidos métodos para administrar compostos e composições fornecidos no presente documento a um paciente que precisa do mesmo, por exemplo, para o tratamento ou prevenção de doenças ou distúrbios associados a inflamação ou para distúrbios autoimunes.