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

(21) BR 112021008255-7 A2

(22) Data do Depósito: 30/10/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 03/08/2021

(54) Título: COMPOSTOS DE 6-AZABENZIMIDAZOL SUBSTITUÍDOS COMO INIBIDORES DE HPK1

(51) Int. Cl.: C07D 471/04; C07D 519/00; A61K 31/437; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 28/06/2019 US 62/868,550; 31/10/2018 US 62/753,339.

(71) Depositante(es): GILEAD SCIENCES, INC..

(72) Inventor(es): GAYATRI BALAN; MARK J. BARTLETT; JAYARAMAN CHANDRASEKHAR; JULIAN A. CODELLI; JOHN H. CONWAY; JENNIFER L. COSMAN; RAO V. KALLA; ZACHARY A. KASUN; MUSONG KIM; SEUNG H. LEE; JENNIFER R. LO; JENNIFER A. LOYER-DREW; SCOTT A. MITCHELL; THAO D. PERRY; GARY B. PHILLIPS; PATRICK J. SALVO; SUNDARAMOORTHI SWAMINATHAN; JOSHUA J. VAN VELDHUIZEN; SUET C. YEUNG; JEFF ZABLOCKI.

(86) Pedido PCT: PCT US2019058932 de 30/10/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/092621 de 07/05/2020

(85) Data da Fase Nacional: 29/04/2021

(57) Resumo: COMPOSTOS DE 6-AZABENZIMIDAZOL SUBSTITUÍDOS COMO INBIDORES DE HPK1. A presente invenção refere-se, de modo geral, a certos compostos de 6-azabenzimidazol, composições farmacêuticas que compreendem os referidos compostos e métodos de preparação e uso dos referidos compostos e composições farmacêuticas. Os compostos e composições descritos aqui podem ser usados para o tratamento ou prevenção de doenças, distúrbios ou infecções modificáveis por inibidores de cinase progenitora hematopoietica 1 (HPK1), tais como VHB, HIV, câncer, e/ou uma doença hiper-proliferativa.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS DE 6-AZABENZIMIDAZOL SUBSTITUÍDOS COMO INIBIDORES DE HPK1".**

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este Pedido reivindica prioridade para o Pedido Provisório Norte Americano nº 62/753.339, depositado em 31 de Outubro de 2018 e Pedido Provisório Norte Americano nº 62/868,550 depositado em 28 de Junho de 2019, cada um dos quais é incorporado aqui em sua totalidade para todos os propósitos.

CAMPO

[002] A presente invenção refere-se, de forma geral, a certos compostos de 6-azabenzimidazol, composições farmacêuticas que compreendem os referidos compostos e métodos de preparação e uso dos referidos compostos e composições farmacêuticas.

ANTECEDENTES

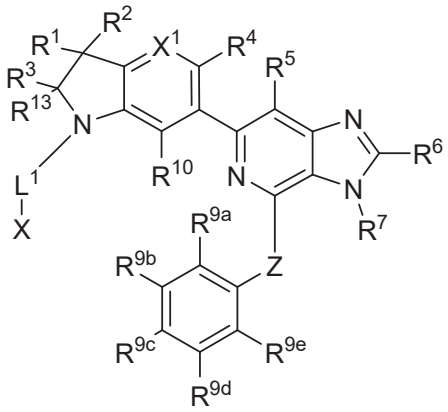
[003] A imuno-oncologia é uma área em expansão da pesquisa do câncer, destacada por anticorpos inibidores contra os receptores de ponto de verificação imunológico CTLA4, PD-1 e PD-L1. A interrupção direcionada destas vias de ponto de verificação libera a célula imune das principais vias regulatórias, permitindo um aumento na resposta imune contra células cancerosas. As terapias atuais que utilizam estes anticorpos são realçadas pela resposta significativa e durável a muitos tipos de câncer, mas também pelas baixas taxas de resposta geral (<25%). Entender e melhorar essas taxas de resposta é um objetivo formidável e a combinação de bloqueio de ponto de verificação com outros agentes de ativação imunológica ou terapias baseadas em células pode fornecer uma incursão para expandir as respostas do paciente.

[004] A cinase progenitora hematopoietica 1 (HPK1), uma cinase ser/thr STE20 da família do centro germinativo das cinases, regula a

função de diversas populações imunes, incluindo células T, células B e células dendríticas (Hu *et al.,* Gens Dev, 1996; Alzabin *et al.,* J Immunol 2009). Nas células T, HPK1 funciona como um regulador negativo de sinalização de receptor de célula T (TCR) (Liou *et al.,* Immunity 2000; Sauer *et al.,* JBC 2001) fosforilando SLP76 na serina 376, que induz a associação de SLP76 com proteínas 14-3-3 e induz à dissociação do complexo de sinalização (Di Bartolo *et al.,* JEM 2007). Também suportando o papel de HPK1 como um regulador negativo de sinalização de TCR, células T deficientes em HPK1 de murino ou células T mutantes inativas de HPK1 cinase possuem ativação de ERK 1/2 realçada e secreção de citocina efetora sob ativação de TCR em comparação com suas contrapartes do tipo selvagem (Shui *et al.,* Nat Immunol 2007; Hernandez *et al.,* Cell Reports 2018). Consequentemente, um inibidor de molécula pequena de HPK1 pode fornecer um novo meio de reaçar a imunidade antitumoral e também fornecer um meio de aumentar a resposta ao bloqueio de receptor de ponto de verificação.

SUMÁRIO

[005] Em um aspecto, é fornecido aqui um composto de Fórmula I,



Fórmula I

[006] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[007] em que:

[008] um de R^1 e R^2 é H, -CN, -OH, halogênio, ou C_{1-6} alquila e o outro de R^1 e R^2 é H, halogênio, ou C_{1-6} alquila, em que cada C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e halogênio, ou

[009] R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma C_{3-7} cicloalquila monocíclica ou uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a C_{3-7} cicloalquila monocíclica e a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros são cada qual opcionalmente substituídas com um R^{11} e são cada qual opcionalmente substituídas com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, ou

[0010] R^1 e R^2 juntamente formam =O;

[0011] R^{11} é

i) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ alquila,

iii) $-S(O)_2C_{3-7}$ cicloalquila monocíclica,

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

v) $-C(O)R^{21}$;

[0012] R^{21} é

i) H,

ii) C_{3-7} cicloalquila bicíclica monocíclica ou em ponte opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que

a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de –OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

iii) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iv) heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros possuindo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

v) $-NH_2$,

vi) $-NH(C_{1-6}$ alquil), em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

vii) $-N(C_{1-6}$ alquil$)_2$, em que cada C_{1-6} alquila pode ser igual ou diferente e em que cada C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

viii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

ix) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de

a) -CN,

b) -OH,

c) halogênio,

d) C_{1-3} alcóxi,

e) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente

substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

f) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi e

g) $-OC(O)C_{1-6}$ alquila opcionalmente substituída com um -OH;

[0013] R^3 e R^{13} são cada H, ou

[0014] R^3 e R^{13} juntamente formam =O;

[0015] L^1 é um ciclobutileno opcionalmente substituído com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi;

[0016] X é $-NR^{15}R^{16}$, em que R^{15} e R^{16} são independentemente

i) H,

ii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iii) heterociclila monocíclica de 4 a 7 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iv) $-C(O)C_{1-6}$ alquila, em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi, ou

v) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de

a) -CN,

b) -OH,

c) halogênio,

d) C_{1-3} alcóxi,

e) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, e

f) heterociclila monocíclica de 5 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi; ou

[0017] X é uma heterociclila monocíclica de 4 a 10 membros, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica possuindo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 4 a 10 membros, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18};

[0018] cada R^{18} é independentemente

i) -CN,

ii) um halogênio,

iii) -OH,

iv) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

v) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

vi) -COOH, ou

vii) $-C(O)N(R^{22})_2$, em que cada R^{22} é independentemente H ou C_{1-6} alquila;

X^1 é N ou CR^{17};

R^4, R^5, R^6, R^{10} e R^{17} são cada independentemente H, halogênio, C_{1-3} alquila, ou C_{1-3} alcóxi;

[0019] R^7 é

i) H,

ii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

iii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi;

[0020] Z é -O-, $-C(R^8)_2-$, ou $-NR^8-$;

[0021] cada R^8 é independentemente H ou C_{1-3} alquila;

[0022] R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente

i) H,

ii) halogênio,

iii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

iv) $-NH_2$,

v) $-NH(C_{1-6}$ alquil), em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

vi) $-N(C_{1-6}$ alquil$)_2$, em que cada C_{1-6} alquila pode ser igual ou diferente e em que cada C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

vii) $-P(O)(C_{1-6}$ alquil$)_2$, em que cada C_{1-6} alquila pode ser igual ou diferente e em que cada C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -

OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

viii) $-S(O)_2C_{1-6}$ alquila,

ix) $-S(O)_2N(R^{23})_2$, em que cada R^{23} é independentemente H ou C_{1-6} alquila,

x) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de

a) -OH,

b) halogênio,

c) C_{1-3} alcóxi,

d) C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

e) heterociclila monocíclica de 5 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de oxo e C_{1-3} alquila e

f) $-NR^{20}C(O)OC_{1-3}$ alquila, em que R^{20} é H ou C_{1-3} alquila,

xi) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

xii) heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros possuindo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

xiii) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

xiv) -COOH,

xv) $-C(O)N(R^{19})_2$, ou

xvi) $-C_{1-3}$ alquil$C(O)N(R^{19})_2$,

em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$ ou $-C_{1-3}$ alquil$C(O)N(R^{19})_2$; e

[0023] cada R^{19} é independentemente

i) H,

ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ alquila,

iii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

iv) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-6} alquila e C_{1-6} alcóxi, em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi, ou

v) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi.

[0024] **[0001]** Em um aspecto, são fornecidos aqui composições farmacêuticas que compreendem um composto fornecido aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

[0025] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas

fornecidas aqui também compreendem um ou mais (por exemplo, um, dois, três, quatro, um ou dois, um a três ou um a quatro) agentes terapêuticos adicionais, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas também compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz do um ou mais (por exemplo, um, dois, três, quatro, um ou dois, um a três ou um a quatro) agentes terapêuticos adicionais, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[0026] Em um aspecto, a presente invenção fornece métodos de inibição da atividade de HPK1 em um indivíduo em necessidade dos mesmos, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido aqui (por exemplo, um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica fornecida aqui.

[0027] Em um aspecto, a presente invenção fornece métodos de tratamento de uma doença ou distúrbio associado com atividade de HPK1 aumentada em um indivíduo em necessidade dos mesmos, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica fornecida aqui.

[0028] Em um aspecto, a presente invenção fornece métodos de aumento de ativação célula T em um indivíduo em necessidade dos mesmos, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido aqui (por exemplo, um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição

farmacêutica fornecida aqui.

[0029] Em um aspecto, a presente invenção fornece métodos de tratamento de cancer em um indivíduo em necessidade dos mesmos, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido aqui (por exemplo, um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica fornecida aqui.

[0030] Em um aspecto, a presente invenção fornece métodos de inibição do crescimento ou proliferação de células de câncer em um indivíduo em necessidade dos mesmos, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido aqui (por exemplo, um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica fornecida aqui.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Definições

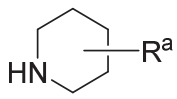
[0031] A descrição abaixo é feita com o entendimento de que a presente invenção deve ser considerada como uma exemplificação do objeto reivindicado e não se destina a limitar as reivindicações anexas às modalidades específicas ilustradas. Os títulos usados ao longo desta invenção são fornecidos por conveniência e não devem ser interpretados de forma a limitar as reivindicações, de modo algum. As modalidades ilustradas sob qualquer título podem ser combinadas com as modalidades ilustradas sob qualquer outro título.

[0032] A menos que definido de outro modo, todos os termos técnicos e científicos usados aqui possuem os mesmos significados como comumente entendido por alguém versado na técnica. Deve-se

observer que como usado aqui e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um, uma", "e" e "o, a" incluem plurais referentes, a menos que o contexto claramente dite de outro modo. Desse modo, por exemplo, referência a "o composto" inclui uma pluralidade de tais compostos e referência a "o ensaio" inclui referência a um ou mais ensaios e equivalentes dos mesmos conhecidos por aqueles versados na técnica e assim por diante.

[0033] Como usado na presente invenção, as seguintes palavras, frases e símbolos são geralmente destinados a ter os significados como estabelecido abaixo, como estabelecido abaixo, exceto na medida em que o contexto em que são usados indique de outro modo.

[0034] Um traço ("-") que não está entre duas letras ou símbolos é usado para indicar um ponto de ligação para um substituinte. Por exemplo, -$CONH_2$ é ligado através do átomo de carbono. Um traço na frente ou na extremidade de um grupo químico é uma questão de conveniência; grupos químicos podem ser representados com ou sem um ou mais traços, sem perder seu significado comum. Uma linha ondulada desenhada através de uma linha em uma estrutura indica um ponto de ligação de um grupo. A menos que química ou estruturalmente requerido, nenhuma direcionalidade é indicada ou implícita pela ordem em que um grupo químico é escrito ou nomeado. Uma linha sólida saindo do centro de um anel indica que o ponto de ligação para um substituinte no anel pode estar em qualquer átomo do anel. Por exemplo, R^a na estrutura abaixo pode ser ligado a qualquer um dos cinco átomos do anel de carbono ou R^a pode substituir o hidrogênio ligado ao átomo do anel de nitrogênio:



.

[0035] O prefixo "C_{u-v}" indica que o seguinte grupo possui de u a v átomos de carbono. Por exemplo, "C_{1-6} alquila" indica que o grupo

alquila possui de 1 a 6 átomos de carbono. Igualmente, o termo anéis de "x-y membros", em que x e y são faixas numéricas, tal como "heterociclila de 3 a 12 membros", refere-se a um anel contendo x-y átomos (por exemplo, 3 a 12), dos quais até 80% podem ser heteroátomos, tais como N, O, S, P e os átomos restantes são carbono.

[0036] Além, certos nomes químicos alternativos comumente usados podem ou não ser usados. Por exemplo, um grupo divalente, tal como um grupo "alquila" divalente, um grupo "arila" divalente, etc., pode também ser referido como um grupo "alquileno" ou um grupo "alquilenila", ou grupo alquilila, um grupo "arileno" ou um grupo "arilenila", ou grupo arilila, respectivamente.

[0037] "Um composto descrito aqui" ou "um composto da presente invenção" ou "um composto fornecido aqui" ou "um composto descrito descrito aqui" refere-se aos composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc. São também incluídos os compostos específicos de Exemplos 1 a 297.

[0038] Referência a "cerca de" um valor ou parâmetro aqui inclui (e descreve) modalidades que são direcionadas àquele valor ou parâmetro *per se*. Em certas modalidades, o termo "cerca de" inclui a quantidade indicada ± 10%. Em outras modalidades, o termo "cerca de" inclui a quantidade indicada ± 5%. Em certas outras modalidades, o termo "cerca de" inclui a quantidade indicada ± 1%. Além disso, o termo "cerca de X" inclui a descrição de "X".

[0039] "Alquila" refere-se a uma cadeia hidrocarboneto não ramificado ou ramificado saturado. Como usado aqui, alquila possui de 1 a 20 átomos de carbono (isto é, C_{1-20} alquila), 1 a 8 átomos de carbono (isto é, C_{1-8} alquila), 1 a 6 átomos de carbono (isto é, C_{1-6} alquila), ou 1 a 4 átomos de carbono (isto é, C_{1-4} alquila). Exemplos de grupos alquila incluem metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-

butila, iso-butila, terc-butila, pentila, 2-pentila, isopentila, neopentila, hexila, 2-hexila, 3-hexila e 3-metilpentila. Quando um resíduo de alquila possuindo um número específico de carbonos é nomeado por nome químico ou identificado por fórmula molecular, todos os isômeros posicionais possuindo tal número de carbonos podem ser abrangidos; desse modo, por exemplo, "butila" inclui n-butila (isto é, $-(CH_2)_3CH_3$), sec-butila (isto é, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), isobutila (isto é, $-CH_2CH(CH_3)_2$) e terc-butila (isto é, $-C(CH_3)_3$); e "propila" inclui n-propila (isto é, $-(CH_2)_2CH_3$) e isopropila (isto é, $-CH(CH_3)_2$).

[0040] "Alquenila" refere-se a um grupo contendo pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono e possuindo de 2 a 20 átomos de carbono (isto é, C_{2-20} alquenila), 2 a 8 átomos de carbono (isto é, C_{2-8} alquenila), 2 a 6 átomos de carbono (isto é, C_{2-6} alquenila), ou 2 q 4 átomos de carbono (isto é, C_{2-4} alquenila). Exemplos de grupos alquenila incluem etenila, propenila, butadienila (incluindo 1,2-butadienila e 1,3-butadienila).

[0041] "Alquinila" refere-se a um grupo alifático contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono e possuindo de 2 a 20 átomos de carbono (isto é, C_{2-20} alquinila), 2 a 8 átomos de carbono (isto é, C_{2-8} alquinila), 2 a 6 átomos de carbono (isto é, C_{2-6} alquinila), ou 2 a 4 átomos de carbono (isto é, C_{2-4} alquinila). O termo "alquinila" também inclui aqueles grupos possuindo uma ligação tripla e uma ligação dupla.

[0042] "Alcóxi" refere-se ao grupo "alquil-O-". Exemplos de grupos alcóxi incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, iso-propóxi, n-butóxi, terc-butóxi, sec-butóxi, n-pentóxi, n-hexóxi e 1,2-dimetilbutóxi. "Haloalcóxi" refere-se a um grupo alcóxi, como definido acima, em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por um halogênio.

[0043] "Acila" refere-se a um grupo $-C(=O)R$, em que R é hidrogênio, alquila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroalquila, ou

heteroarila; cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído, como definido aqui. Exemplos de acila incluem formila, acetila, ciclo-hexilcarbonila, ciclo-hexilmetil-carbonila e benzoíla.

[0044] "Amido" refere-se tanto a um grupo "C-amido" que se refere ao grupo -C(=O)NR^yR^z quanto um grupo "N-amido" que se refere ao grupo -$NR^yC(=O)R^z$, em que R^y e R^z são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, arila, haloalquila, heteroarila, cicloalquila, ou heterociclila; cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído.

[0045] "Amino" refere-se ao grupo -NR^yR^z em que R^y e R^z são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, haloalquila, arila, heteroarila, cicloalquila, ou heterociclila; cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído.

[0046] "Arila" refere-se a um grupo carbocíclico aromático possuindo um anel simples (por exemplo, monocíclico) ou múltiplos anéis (por exemplo, bicíclicos ou tricíclicos) incluindo sistems fundidos. Como usado aqui, arila possui de 6 a 20 átomos de anel de carbono (isto é, C_{6-20} arila), 6 a 12 átomos de anel de carbono (isto é, C_{6-12} arila), ou 6 a 10 átomos de anel de carbono (isto é, C_{6-10} arila). Exemplos de grupos arila incluem fenila, naftila, fluorenila e antrila. Arila, entretanto, não abrange ou se sobrepõe, de modo algum, à heteroarila definida abaixo. Se um ou mais grupos arila são fundidos com um anel heteroarila, o sistema de anel resultante é heteroarila.

[0047] "Ciano" ou "carbonitrila" refere-se ao grupo -CN.

[0048] "Cicloalquila" refere-se a um grupo alquila cíclico saturado ou parcialmente saturado possuindo um único anel ou vários anéis, incluindo sistemas de anéis fundidos, em ponte e espiro. O termo "cicloalquila" inclui grupos cicloalquenila (isto é, o grupo cíclico possuindo pelo menos uma ligação dupla). Como usado aqui, a cicloalquila possui de 3 a 20 átomos de anel de carbono (isto é, C_{3-20}

cicloalquila), 3 a 12 átomos de anel de carbono (isto é, C_{3-12} cicloalquila), 3 a 10 átomos de anel de carbono (isto é, C_{3-10} cicloalquil), 3 a 8 átomos de anel de carbono (isto é, C_{3-8} cicloalquila), ou 3 a 6 átomos de anel de carbono (isto é, C_{3-6} cicloalquil). Exemplos de grupos cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila.

[0049] "Em ponte" refere-se a uma fusão de anel em que átomos não adjacentes em um anel são ligados por um substituinte divalente, tal como grupo alquilenila, um grupo alquilenila contendo um ou dois heteroátomos, ou um único heteroátomo. Quinuclidinila e admantanila são exemplos de sistemas de anéis em ponte.

[0050] O termo "fundido" refere-se a um anel que é ligado a um anel adjacente.

[0051] "Espiro" refere-se a um substituinte de anel que é ligado por duas ligações no mesmo átomo de carbono. Exemplos de grupos espiro incluem 1,1-dietilciclopentano, dimetil-dioxolano e 4-benzil-4-metilpiperidina, em que um ciclopentano e piperidina, respectivamente, são os substituintes de espiro.

[0052] "Halogênio" ou "halo" inclui flúoro, cloro, bromo e iodo. "Haloalquila" refere-se a um grupo alquila não ramificado ou ramificado como definido acima, em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por um halogênio. Por exemplo, onde um resíduo é substituído com mais do que um halogênio, pode ser referido usando um prefixo correspondente ao número de porções de halogênio ligadas. Di-haloalquila e tri-haloalquila referem-se à alquila substituída com dois ("di") ou três ("tri") grupos halo, que podem ser, porém não são necessariamente, o mesmo halogênio. Exemplos de haloalquila incluem difluorometila ($-CHF_2$) e trifluorometila ($-CF_3$).

[0053] "Heteroarila" refere-se a um grupo aromático possuindo um único anel, múltiplos anéis ou múltiplos anéis fundidos, com um ou

mais heteroátomos de anel independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Como usado aqui, heteroarila inclui 1 a 20 átomos de anel de carbono (isto é, C_{1-20} heteroarila), 3 a 12 átomos de anel de carbono (isto é, C_{3-12} heteroarila), ou 3 a 8 átomos de anel de carbono (isto é, C_{3-8} heteroarila); e 1 a 5 heteroátomos de anel, 1 a 4 heteroátomos de anel, 1 a 3 heteroátomos de anel, 1 a 2 heteroátomos de anel, ou 1 heteroátomo de anel independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Exemplos de grupos heteroarila incluem pirimidinila, purinila, piridila, piridazinila, benzotiazolila e pirazolila. Heteroarila não abrange ou se sobrepõe à arila como acima definido.

[0054] "Heterociclila" ou "anel heterocíclico" ou "heterociclo" refere-se a um grupo arila ciclíco não aromático, com um ou mais heteroátomos de anel independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Como usado aqui, "heterociclila" ou "anel heterocíclico" ou "heterociclo" refere-se aos anéis que são saturados ou parcialmente insaturados, a menos que de outro modo indicado, por exemplo, em algumas modalidades "heterociclila" ou "anel heterocíclico" ou "heterociclo" refere-se aos anéis que são parcialmente saturados, onde especificado. O termo "heterociclila" ou "anel heterocíclico" ou "heterociclo" inclui grupos heterocicloalquenila (isto é, o grupo heterociclila possuindo pelo menos uma ligação dupla). Uma heterociclila pode ser um único anel ou múltiplos anéis, em que múltiplos anéis podem ser fundidos, em ponte ou espiro. Como usado aqui, heterociclila possui de 2 a 20 átomos de anel de carbono (isto é, C_{2-20} heterociclila), 2 a 12 átomos de anel de carbono (isto é, C_{2-12} heterociclila), 2 a 10 átomos de anel de carbono (isto é, C_{2-10} heterociclila), 2 a 8 átomos de anel de carbono (isto é, C_{2-8} heterociclila), 3 a 12 átomos de anel de carbono (isto é, C_{3-12} heterociclila), 3 a 8 átomos de anel de carbono (isto é, C_{3-8}

heterociclila), ou 3 a 6 átomos de anel de carbono (isto é, C_{3-6} heterociclila); possuindo 1 a 5 heteroátomos de anel, 1 a 4 heteroátomos de anel, 1 a 3 heteroátomos de anel, 1 a 2 heteroátomos de anel, ou 1 heteroátomo de anel independentemente selecionados de nitrogênio, enxofre ou oxigênio. Exemplos de grupos heterociclila incluem pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, oxetanila, dioxolanila, azetidinila e morfolinila. Como usado aqui, o termo "heterociclila em ponte" refere-se a uma porção cíclica de quatro a dez membros conectada a dois átomos não adjacentes da heterociclila com um ou mais (por exemplo, 1 ou 2) porção cíclica de quatro a dez membros possuindo pelo menos um heteroátomo em que cada heteroátomo é independentemente selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Como usado aqui, "heterociclila em ponte" inclui sistemas de anéis bicíclicos e tricíclicos. Também como aqui usado, o termo "espiro-heterociclila" refere-se a um sistema de anel em que uma heterociclila de três a dez membros possui um ou mais anéis adicionais, em que o um ou mais anéis adicionais é uma cicloalquila de três a dez membros ou heterociclila de três a dez membros, onde um único átomo de um ou mais anéis adicionais é também um átomo da heterociclila de três a dez membros. Exemplos de espiro-heterociclila incluem sistemas de anéis bicíclicos e tricíclicos, tais como 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanila, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octanila e 6-oxa-1-azaspiro[3,3] heptanila. Como usado aqui, os termos "heterociclo", "heterociclila" e "anel heterocíclico" são usados alternadamente. Em algumas modalidades, uma heterociclila é substituída por um grupo oxo.

[0055] **[0002]** "Hidróxi" ou "hidroxila" refere-se ao grupo -OH.

[0056] "Oxo" refere-se ao grupo (=O) ou (O).

[0057] "Sulfonila" refere-se ao grupo $-S(O)_2R^c$, onde R^c é alquila, haloalquila, heterociclila, cicloalquila, heteroarila, ou arila. Exemplos de

sulfonila são metilsulfonila, etilsulfonila, fenilsulfonila e toluenossulfonila.

[0058] Sempre que a representação gráfica de um grupo termina em um átomo de nitrogênio isoladamente ligado, tal grupo representa um - grupo NH, a menos que outro modo indicado. Similarmente, a menos que seja expresso de outra forma, átomo(s) de hidrogênio estão implícitos e considerados presentes quando necessário em vista do conhecimento de alguém versado na técnica para completar a valência ou fornecer estabilidade.

[0059] **[0003]** Os termos "opcional" ou "opcionalmente" significam que o evento ou circunstância subsequentemente descrito pode ou não ocorrer e que a descrição inclui casos onde o referido evento ou circunstância ocorre e casos onde ele não ocorre. Além disso, o termo "opcionalmente substituído" significa que qualquer um ou mais átomos de hidrogênio no átomo ou grupo designado podem ou não ser substituídos por uma porção diferente de hidrogênio.

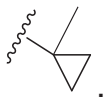
[0060] **[0004]** O termo "substituído" significa que qualquer um ou mais átomos de hidrogênio no átomo ou grupo designado é substituído com um ou mais substituintes diferentes de hidrogênio, contanto que a valência normal do átomo designado não seja excedida. O um ou mais substituintes incluem, porém não estão limitados a, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, acila, amino, amido, amidino, arila, azida, carbamoíla, carboxila, carboxil éster, ciano, guanidina, halo, haloalquila, heteroalquila, heteroarila, heterociclila, hidróxi, hidrazina, imino, oxo, nitro, alquilsulfinila, ácido sulfônico, alquilsulfonila, tiocianato, tiol, tiona, ou combinações dos mesmos. Polímeros ou estruturas indefinidas similares obtidas definindo substituintes com outros substituintes ligados *ad infinitum* (por exemplo, um arila substituída possuindo um alquila substituída que é substituída por um grupo arila substituída, que é também substituída

por um grupo heteroalquila substituído, etc.) não se destinam para a inclusão aqui. A menos que de outro modo observado, o número máximo de substituições em série nos compostos descritos aqui é três. Por exemplo, substituições em série de grupos arila sustituídos com dois outros grupos arila substituídos são limitados a ((arila substituída)arila substituída) arila substituída. Similarmente, as definições acima não se destinam a incluir parceiros de substituição impermissíveis (por exemplo, metila substituída com 5 grupos flúor ou heteroarila possuindo dois aátomos de anel de oxigênio adjacentes). Tais padrões de substituição inadmissíveis são bem conhecidos pelo técnico versado na técnica. Quando usado para modificar um grupo químico, o termo "substituído" pode descrever outros grupos químicos definidos aqui. Por exemplo, o termo "arila substituída" inclui, porém não está limitado a, "alquilarila". A menos que especificado de outro modo, onde um grupo é descrito como opcionalmente substituído, quaisquer substituintes do grupo são eles próprios não substituídos.

[0061] Em algumas modalidades, o termo "alquila substituída" refere-se a um grupo alquila possuindo um ou mais substituintes incluindo hidroxila, halo, amino, alcóxi, cicloalquila, heterociclila, arila e heteroarila. Em modalidades adicionais, "cicloalquila substituída" refere-se a um grupo cicloalquila possuindo um ou mais substituintes incluindo alquila, haloalquila, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, amino, alcóxi, halo, oxo e hidroxila; "heterociclila substituída" refere-se a um grupo heterociclila possuindo um ou mais substituents incluindo alquila, amino, haloalquila, heterociclila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcóxi, halo, oxo e hidroxila; "arila substituída" refere-se a um grupo arila possuindo um ou mais substituintes incluindo halo, alquila, amino, haloalquila, cicloalquila, heterociclila, heteroarila, alcóxi e ciano; "heteroarila substituída" refere-se a um grupo heteroarila possuindo um ou mais substituintes

incluindo halo, amino, alquila, haloalquila, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila, alcóxi e ciano e "sulfonila substituída" refere-se a um grupo -$S(O)_2R$, em que R é substituído com um ou mais substituents incluindo alquila, cicloalquila, heterociclila, arila e heteroarila. Em outras modalidades, o um ou mais substituintes pode ser também substituído com halo, alquila, haloalquila, hidroxila, alcóxi, cicloalquila, heterociclila, arila, ou heteroarila, cada um dos quais é substituído. Em outras modalidades, os substituintes podem ser também substituídos com halo, alquila, haloalquila, alcóxi, hidroxila, cicloalquila, heterociclila, arila, ou heteroarila, cada um dos quais é não substituído.

[0062] Em algumas modalidades, uma cicloalquila substituída, uma heterociclila substituída, uma arila substituída, e/ou uma heteroarila substituída inclui uma cicloalquila, uma heterociclila, uma arila, e/ou uma heteroarila que possui um substituinte no átomo de anel ao qual a cicloalquila, heterociclila, arila, e/ou heteroarila é ligada ao restante dos compostos. Por exemplo, na porção abaixo, a ciclopropila é substituída com um grupo metila:



.

[0063] **[0005]** Os compostos das modalidades descritas aqui, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem conter um ou mais centros assimétricos e podem, assim, dar origem aos enantiômeros, diastereômeros e outras formas estereoisoméricas que podem ser definidas, em termos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- ou (*S*)- ou, como (D)- ou (L)- para aminoácidos. A presente invenção destina-se a incluir todos tais isômeros possíveis, bem como suas formas racêmicas e opticamente puras. Os isômeros (+) e (-), (*R*)- e (*S*)-, ou (D)- e (L)- opticamente ativos podem ser preparados usando sintons quirais ou reagentes quirais, ou resolvidos usando técnicas

convencionais, por exemplo, cromatografia e cristalização fracionada. As técnicas convencionais para a preparação/isolamento de enantiômeros individuais incluem a síntese quiral a partir de um precursor opticamente puro adequado ou resolução do racemato (ou o racemato de um sal ou derivado) usando, por exemplo, cromatografia líquida de alta pressão quiral (HPLC). Quando os compostos descritos aqui contêm ligações duplas olefínicas ou outros centros de assimetria geométrica e a menos que especificado de outro modo, pretende-se que os compostos incluam tanto os isômeros geométricos E quanto Z. Igualmente, todas as formas tautoméricas são também destinadas ser incluídas. Os compostos onde são representados na sua forma quiral, entende-se que a modalidade abrange, porém não está limitada à forma específica diastereomérica ou enantiomericamente enriquecida. Onde a quiralidade não é especificada, mas está presente, entende-se que a modalidade é direcionada para a forma diastereomérica ou enantiomericamente enriquecida específica; ou uma mistura racêmica ou escalêmica de tais composto. Como usado aqui, "mistura escalêmica" é uma mistura de estereoisômeros em uma relação diferente de 1:1.

[0064] Um "estereoisômero" refere-se a um composto constituído pelos mesmos átomos ligados pelas mesmas ligações, porém possuindo diferentes estruturas tridimensionais, que não são permutáveis. A presente invenção contempla vários estereoisômeros e misturas dos mesmos e inclui "enantiômeros", que se refere a dois estereoisômeros cujas moléculas são imagens refletidas não sobreponíveis uma da outra.

[0065] "Enantiômeros" são um par de estereoisômeros que são imagens refletidas não sobrepostas uma da outra. Uma mistura 1:1 de um par de enantiômeros é uma mistura "racêmica". Uma mistura de enantiômeros em uma relação diferente de 1:1 é uma mistura

"escalêmica".

[0066] "Diastereoisômeros" são estereoisômeros que possuem pelo menos dois átomos assimétricos, porém que não são imagens refletidas uma da outra.

[0067] Um "tautômero" refere-se a um deslocamento de próton de um átomo de uma molécula para outro átomo da mesma molécula. A presente invenção inclui tautômeros de quaisquer compostos fornecidos aqui.

[0068] [0006] Alguns dos compostos fornecidos aqui existem como isômeros tautoméricos. Os isômeros tautoméricos estão em equilíbrio uns com os outros. Por exemplo, compostos contendo amida podem existir em equilíbrio com tautômeros de ácido imídico. Independentemente de qual tautômero é mostrado e independentemente da natureza do equilíbrio entre os tautômeros, os compostos são entendidos por alguém versado na técnica compreenderem tanto os tautômeros de amida quanto ácido imídico. Desse modo, os compostos contendo amida são entendidos como incluindo seus tautômeros de ácido imídico. Igualmente, os compostos contendo ácidos imídicos são entendidos como incluindo seus tautômeros de amida.

[0069] Um "solvato" é formado pela interação de um solvente e um composto. Solvatos de sais dos compostos são fornecidos aqui. Hidratos dos compostos são fornecidos aqui.

[0070] **[0007]** Qualquer fórmula ou estrutura fornecida aqui também pretende representar as formas não rotuladas, bem como as formas dos compostos isotopicamente rotuladas. Os compostos isotopicamente rotulados possuem estruturas representadas pelas fórmulas fornecidas aqui, exceto que um ou mais átomos são substituídos por um átomo possuindo uma massa atômica ou número de massa selecionado. Exemplos de isótopos que podem ser

incorporados em compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor e cloro, tal como, porém não limitado a ^{2}H (deutério, D), ^{3}H (trítio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl e ^{125}I. Vários compostos isotopicamente rotulados da presente invenção, por exemplo, aqueles em que isótopos radioativos tais como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C e ^{14}C são incorporados, também são fornecidos aqui. Tais compostos isotopicamente rotulados podem ser úteis em estudos metabólicos, estudos de cinética de reação, detecção ou técnicas de imagem, tais como tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) incluindo ensaios de distribuição de fármacos ou substrato em tecido ou no tratamento radioativo de pacientes.

[0071] **[0008]** A presente invenção também inclui compostos de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc em que de 1 a n hidrogênios ligados a um átomo de carbono é/são substituídos por deutério, em que n é o número de hidrogênios na molécula. Tais compostos exibem maior resistência ao metabolismo e são, portanto, úteis para aumentar a meia-vida de qualquer composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, quando administrados a um mampifero, particularmente um humano. Veja, por exemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Tais compostos são sintetizados por meios bem conhecidos na técnica, por exemplo, empregando materiais de partida em que um ou mais hidrogênios foram substituídos por deutério.

[0072] Os compostos terapêuticos substituídos ou rotulados com deutério da presente invenção podem ter propriedades de DMPK (metabolismo e farmacocinética de fármaco) melhoradas, relacionadas

à absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME). A substituição por isótopos mais pesados, tais como deutério, pode fornecer certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia a vida *in vivo* aumentada, requisitos de dosagem reduzidos e/ou uma melhora no índice terapêutico. Um composto rotulado com ^{18}F pode ser útil para estudos de PET ou SPECT. Os compostos desta invenção isotopicamente rotulados e profármacos dos mesmos podem geralmente ser preparados realizando os procedimentos descritos nos esquemas ou nas preparações exemplos e descritos abaixo, substituindo um reagente isotopicamente rotulado facilmente disponível por um reagente não rotulado isotopicamente. Entende-se que o deutério, neste contexto, é considerado como um substituinte no composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc.

[0073] A concentração de tal isótopo mais pesado, especificamente deutério, pode ser definida por um fator de enriquecimento isotópico. Nos compostos desta invenção, qualquer átomo não especificamente designado como um isótopo particular é destinado a representar qualquer isótopo estável daquele átomo. A menos que de outro modo estabelecido, quando uma posição é designada especificamente como "H" ou "hidrogênio", a posição é entendida como possuindo hidrogênio em sua composição isotópica de abundância natural. Consequentemente, nos compostos desta invenção, qualquer átomo especificamente designado como um deutério (D) é destinado a representar o deutério.

[0074] Em muitos casos, os compostos desta invenção são capazes de formar sais de ácido e/ou base em virtude da presença de grupos amino e/ou carboxila ou grupos similares aos mesmos.

[0075] O termo "sal farmaceuticamente aceitável" de um

determinado composto refere-se aos sais que retêm a eficácia biológica e as propriedades do determinado composto e que não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis. Sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados a partir de bases inorgânicas e orgânicas. Sais derivados de bases inorgânicas incluem, por meio de exemplo apenas, sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio e magnésio. Sais derivados de bases orgânicas incluem, porém não estão limitados a, sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, tais como alquil aminas, dialquil aminas, trialquil aminas, alquil aminas substituídas, di(alquila substituída) aminas, tri(alquila substituída) aminas, alquenil aminas, dialquenil aminas, trialquenil aminas, alquenil aminas substituídas, di(alquenila substituída) aminas, tri(alquenila substituída) aminas, mono, di ou tri cicloalquil aminas, mono, di ou tri arilaminas ou aminas mistas e similares. Exemplos específicos de aminas adequados incluem, por meio de exemplo apenas, isopropilamina, trimetil amina, dietil amina, tri(iso-propil) amina, tri(n-propil) amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina e similares.

[0076] Sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados a partir de ácido inorgânicos e orgânicos, Sais derivados de **[0009]** ácidos inorgânicos incluem ácido hidroclórico, ácido hidrobrômico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares. Sais derivados de ácidos orgânicos incluem ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-tolueno-sulfônico, ácido salicílico e similares.

[0077] **[0010]** Como usado aqui, "veículo farmaceuticamente aceitável" ou "excipiente farmaceuticamente aceitável" inclui quaisquer

e todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes isotônicos e retardadores de absorção e similares. O uso de tais meios e agentes para substâncias farmaceuticamente ativas é bem conhecido na técnica. Exceto na medida em que qualquer meio ou agente convencional seja incompatível com o princípio ativo, seu uso em composições terapêuticas é contemplado. Ingredientes ativos suplementares também podem ser incorporados nas composições.

[0078] **[0011]** "Tratamento" ou "tratar" é uma abordagem para a obtenção de resultados benéficos ou desejados incluindo resultados clínicos. Resultados clínicos benéficos ou desejados podem incluir um ou mais dos seguintes: a) inibição da doença ou condição (por exemplo, diminuição de um ou mais sintomas resultantes da doença ou condição, e/ou diminuição da extensão da doença ou condição); b) retardo ou interrupção de desenvolvimento de um ou mais sintomas clínicos associados à doença ou quadro (por exemplo, estabilização da doença ou quadro, prevenção ou retardo do agravamento ou progressão da doença ou quadro, e/ou prevenção ou retardo da disseminação (por exemplo, metástase) da doença ou condição); e/ou c) alívio da doença, ou seja, causar a regressão dos sintomas clínicos (por exemplo, amenizar o estado da doença, propiciar remissão parcial ou total da doença ou quadro, potencializar efeito de outro medicamento, retardar a progressão da doença aumentar a qualidade de vida e/ou prolongar a sobrevivência).

[0079] "Prevenção" ou "prevenir" significa qualquer tratamento de uma doença ou condição que faça com que os sintomas clínicos da doença ou condição não se desenvolvam. Os compostos podem, em algumas modalidades, ser administrados a um indivíduo (incluindo um humano) que esteja em risco ou tenha um histórico familiar da doença ou condição.

[0080] **[0012]** "Indivíduo" refere-se a um animal, tais como um mamífero (incluindo um humano), que tenha sido ou será objeto de tratamento, observação ou experimento. Os métodos descritos aqui podem ser úteis em aplicações veterinárias e/ou terapia humana. Em algumas modalidades, o indivíduo é um mamífero. Em uma modalidade, o indivíduo é um humano.

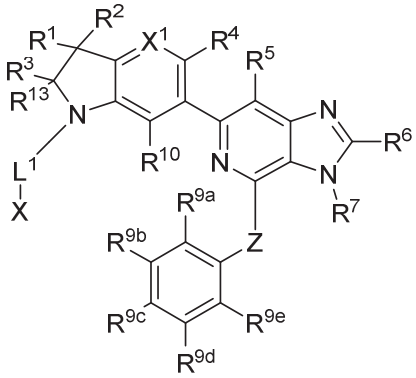
[0081] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade eficaz" de um composto descrito aqui ou sais farmaceuticamente aceitáveis, isômero, ou uma mistura dos mesmos, significa uma quantidade suficiente para efetuar o tratamento quando administrado a um indivíduo, para fornecer um benefício terapêutico, tal como melhora dos sintomas ou diminuição de progressão da doença. Por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser uma quantidade suficiente para diminuir um sintoma de uma doença ou condição responsiva à inibição da atividade da cinase 1 progenitora hematopoietica (HPK1). A quantidade terapeuticamente eficaz pode variar dependendo do indivíduo e da doença ou condição a ser tratada, o peso e idade do indivíduo, a gravidade da doença ou condição e a forma de administração, que pode ser facilmente determinada por alguém versado na técnica.

[0082] O termo "inibição" indica uma diminuição na atividade basal de uma atividade ou processo biológico. "Inibição da atividade de HPK1" ou variantes das mesmas refere-se a uma diminuição na atividade de HPK1 como uma resposta direta ou indireta à presença de um composto da presente invenção em relação à atividade de HPK1 na ausência de um composto da presente invenção. "Inibição de HPK1" refere-se a uma diminuição da atividade de HPK1 como uma resposta direta ou indireta à presença de um composto fornecido aqui em relação à atividade de HPK1 na ausência do composto fornecido aqui. Em algumas modalidades, a inibição da atividade de HPK1 pode

ser comparada no mesmo indivíduo antes do tratamento, ou em outros indivíduos que não receberam o tratamento.

II. Compostos

[0083] **[0013]** Em um aspecto, é fornecido aqui um composto de Fórmula I,



Fórmula I

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que:

[0084] um de R^1 e R^2 é H, -CN, -OH, halogênio, ou C_{1-6} alquila e o outro de R^1 e R^2 é H, halogênio, ou C_{1-6} alquila, em que cada C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e halogênio, ou

[0085] R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma C_{3-7} cicloalquila monocíclica ou uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a C_{3-7} cicloalquila monocíclica e a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros são cada qual opcionalmente substituídas com um R^{11} e são cada qual opcionalmente substituídas com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, ou

[0086] R^1 e R^2 juntamente formam =O;

[0087] R^{11} é

i) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de

N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ alquila,

iii) $-S(O)_2C_{3-7}$ cicloalquila monocíclica,

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

v) $-C(O)R^{21}$;

[0088] R^{21} é

i) H,

ii) C_{3-7} cicloalquila bicíclica monocíclica ou em ponte opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de –OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

iii) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iv) heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros possuindo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

v) $-NH_2$,

vi) $-NH(C_{1-6}$ alquil), em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

vii) -N(C_{1-6} alquil)$_2$, em que cada C_{1-6} alquila pode ser igual ou diferente e em que cada C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

viii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

ix) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de

a) -CN,

b) -OH,

c) halogênio,

d) C_{1-3} alcóxi,

e) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

f) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi e

g) -OC(O)C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com um -OH;

[0089] R^3 e R^{13} são cada H, ou

[0090] R^3 e R^{13} juntamente formam =O;

[0091] L^1 é um ciclobutileno opcionalmente substituído com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi;

[0092] X é -$NR^{15}R^{16}$, em que R^{15} e R^{16} são independentemente

i) H,

ii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iii) heterociclila monocíclica de 4 a 7 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iv) -C(O)C_{1-6} alquila, em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi, ou

v) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de

a) -CN,

b) -OH,

c) halogênio,

d) C_{1-3} alcóxi,

e) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, e

f) heterociclila monocíclica de 5 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi; ou

[0093] X é uma heterociclila monocíclica de 4 a 10 membros, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica possuindo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que

uma heterociclila monocíclica de 4 a 10 membros, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18};

[0094] cada R^{18} é independentemente

i) -CN,

ii) um halogênio,

iii) -OH,

iv) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

v) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

vi) -COOH, ou

vii) $-C(O)N(R^{22})_2$, em que cada R^{22} é independentemente H ou C_{1-6} alquila;

[0095] X^1 é N ou CR^{17};

[0096] R^4, R^5, R^6, R^{10} e R^{17} são cada independentemente H, halogênio, C_{1-3} alquila, ou C_{1-3} alcóxi;

[0097] R^7 é

i) H,

ii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

iii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi;

[0098] Z é -O-, $-C(R^8)_2$-, ou $-NR^8$-;

[0099] cada R^8 é independentemente H ou C_{1-3} alquila;

[00100] R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente

i) H,

ii) halogênio,

iii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

iv) $-NH_2$,

v) $-NH(C_{1-6}$ alquil), em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

vi) $-N(C_{1-6}$ alquil$)_2$, em que cada C_{1-6} alquila pode ser igual ou diferente e em que cada C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

vii) $-P(O)(C_{1-6}$ alquil$)_2$, em que cada C_{1-6} alquila pode ser igual ou diferente e em que cada C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

viii) $-S(O)_2C_{1-6}$ alquila,

ix) $-S(O)_2N(R^{23})_2$, em que cada R^{23} é independentemente H ou C_{1-6} alquila,

x) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de

a) -OH,

b) halogênio,

c) C_{1-3} alcóxi,

d) C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

e) heterociclila monocíclica de 5 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos

independentemente selecionados de oxo e C_{1-3} alquila e

f) $-NR^{20}C(O)OC_{1-3}$ alquila, em que R^{20} é H ou C_{1-3} alquila,

xi) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

xii) heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros possuindo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

xiii) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

xiv) -COOH,

xv) $-C(O)N(R^{19})_2$, ou

xvi) $-C_{1-3}$ alquil$C(O)N(R^{19})_2$,

[00101] em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$ ou $-C_{1-3}$ alquil$C(O)N(R^{19})_2$; e

[00102] cada R^{19} é independentemente

i) H,

ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ alquila,

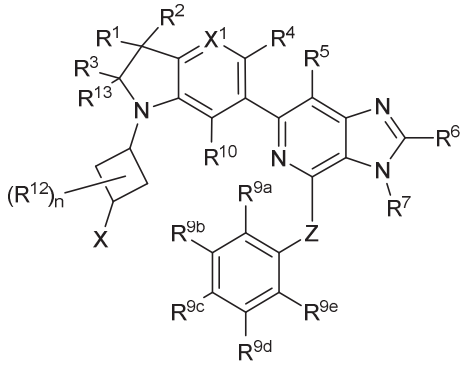
iii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

iv) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-6} alquila e C_{1-6} alcóxi, em que a C_{1-6} alquila é

opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi, ou

v) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi.

[00103] **[0014]** Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I é de Fórmula II,



Fórmula II

[00104] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

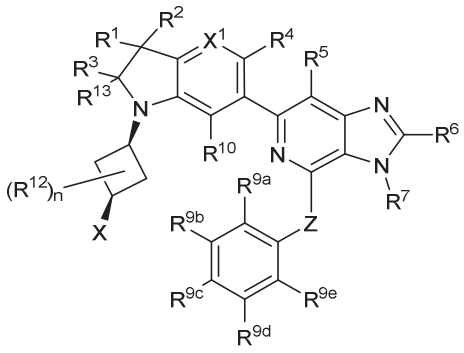
[00105] em que

[00106] cada R^{12} é independentemente -OH, halogênio, C_{1-3} alquila, ou C_{1-3} alcóxi; e

[00107] n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

[00108] e as variáveis restantes são como definidas como na Fórmula I.

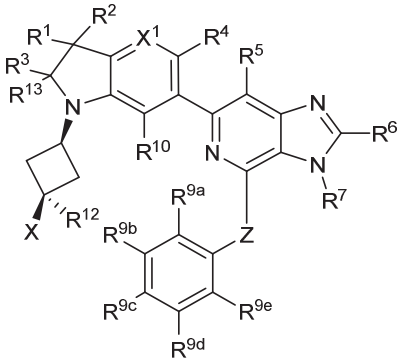
[00109] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I ou II é de Fórmula IIa,



Fórmula IIa

[00110] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis são como definidas como na Fórmula I.

[00111] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I, II ou IIa é de Fórmula IIb:



Fórmula IIb

[00112] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis são como definidas como na Fórmula I.

[00113] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, L^1 é um ciclobutileno opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, L^1 é um ciclobutileno. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, L^1 é um ciclobutileno substituído com um grupo C_{1-3} alquila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, L^1 é um ciclobutileno substituído com um grupo metila.

[00114] Em algumas modalidades do composto de Fórmula II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{12} é OH. Em algumas modalidades do composto de Fórmula II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{12} é halogênio. Em algumas modalidades do composto de Fórmula II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{12} é C_{1-3} alquila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{12} é C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{12} é metila.

[00115] Em algumas modalidades do composto de Fórmula II ou IIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, n é 0, 1, 2, 3, ou 4. Em algumas modalidades do composto de Fórmula II ou IIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, n é 0, 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades do composto de Fórmula II ou IIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, n é 0, 1, ou 2. Em algumas modalidades do composto de Fórmula II ou IIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, n é 0 ou 1. Em algumas modalidades do composto de Fórmula II ou IIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, n é 0. Em algumas modalidades do composto de Fórmula II ou IIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, n é 1. Em algumas modalidades do composto de Fórmula II ou IIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, n é 2. Em algumas modalidades do composto de Fórmula II ou IIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, n é 3. Em algumas modalidades do composto de Fórmula II ou IIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, n é 4.

[00116] Em algumas modalidades do composto de Fórmula II, IIa,

ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, n é 1 e R^{12} é C_{1-3} alquila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, n é 1 e R^{12} é metila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, n é 1 e R^{12} é C_{1-3} alquila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, n é 1 e R^{12} é metila.

[00117] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^4 é H. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^4 é halogênio. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^4 é flúor. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^4 é C_{1-3} alquila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^4 é C_{1-3} alcóxi.

[00118] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^5 é H. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^5 é halogênio. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^5 é C_{1-3} alquila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^5 é C_{1-3} alcóxi.

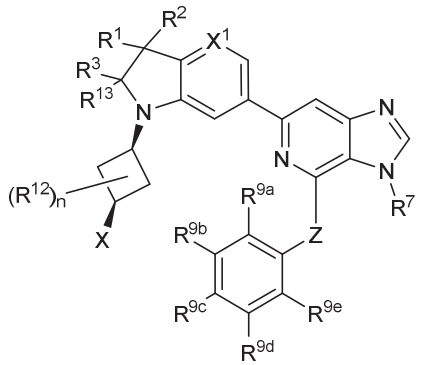
[00119] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^6 é H. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^6 é halogênio. Em

algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^6 é C_{1-3} alquila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^6 é C_{1-3} alcóxi.

[00120] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{10} é H. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{10} é halogênio. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{10} é C_{1-3} alquila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{10} é C_{1-3} alcóxi.

[00121] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, ou IIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^4, R^5, R^6 e R^{10} são H.

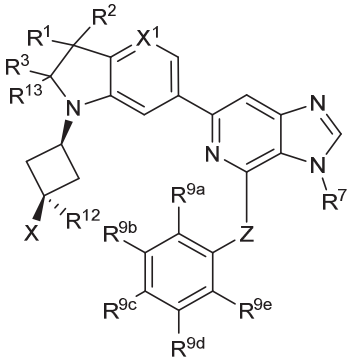
[00122] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I, II, ou IIa é de Fórmula III,



Fórmula III

[00123] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis são como definidas como na Fórmula I.

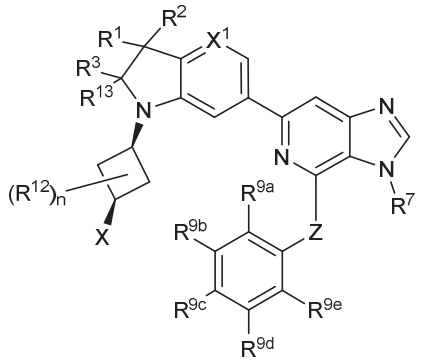
[00124] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I, II, IIa, IIb e III é de Fórmula IIIa:



Fórmula IIIa

[00125] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis são como definidas como na Fórmula I.

[00126] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I, II, ou IIa é de Fórmula III,



Fórmula III

[00127] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[00128] em que:

[00129] um de R^1 e R^2 é -OH, halogênio ou C_{1-3} alquila e o outro de R^1 e R^2 é halogênio ou C_{1-3} alquila, ou

[00130] R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com um R^{11} e opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi;

[00131] R^{11} é

i) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ alquila,

iii) $-S(O)_2C_{3-5}$ cicloalquila monocíclica,

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

v) $-C(O)R^{21}$;

[00132] R^{21} é

i) C_{3-7} cicloalquila bicíclica monocíclica ou em ponte opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

ii) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de

a) -CN,

b) -OH,

c) halogênio, e

d) C_{1-3} alcóxi,

[00133] R^3 e R^{13} são cada H, ou

[00134] R^3 e R^{13} juntamente formam =O;

[00135] n é 0 ou 1;

[00136] R^{12} é C_{1-3} alquila;

[00137] X é $-NR^{15}R^{16}$, em que R^{15} e R^{16} são independentemente

i) H,

ii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iii) heterociclila monocíclica de 4 a 7 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 4 a 7 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iv) $-C(O)C_{1-6}$ alquila, em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi, ou

v) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de

g) -OH,

h) halogênio, e

i) C_{1-3} alcóxi; ou

[00138] X é uma heterociclila monocíclica de 4 a 10 membros, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica possuindo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 4 a 10 membros, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18};

[00139] cada R^{18} é independentemente

i) um halogênio,

ii) -OH, ou

iii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} monocyclic cicloalquila;

[00140] X^1 é N ou CH;

[00141] R^7 é

i) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

ii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi;

[00142] Z é -O- ou NH;

[00143] R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente

i) H,

ii) halogênio,

iii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

v) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, ou

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

[00144] em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$;

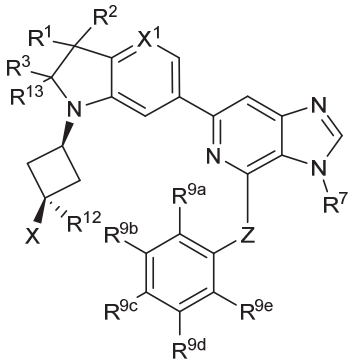
[00145] cada R^{19} é independentemente

i) H,

ii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

iii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi.

[00146] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I, II, IIa, IIb ou III é de Fórmula IIIa:



Fórmula IIIa

[00147] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[00148] em que:

[00149] um de R^1 e R^2 é -OH, halogênio ou C_{1-3} alquila e o outro de R^1 e R^2 é halogênio ou C_{1-3} alquila, ou

[00150] R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com um R^{11} e opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi;

[00151] R^{11} é

i) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ alquila,

iii) $-S(O)_2C_{3-5}$ cicloalquila monocíclica,

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

v) $-C(O)R^{21}$;

[00152] R^{21} é

i) C_{3-7} cicloalquila bicíclica monocíclica ou em ponte opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

ii) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de

a) -CN,

b) -OH,

c) halogênio, e

d) C_{1-3} alcóxi,

[00153] R^3 e R^{13} são cada H, ou

[00154] R^3 e R^{13} juntamente formam =O;

[00155] R^{12} é C_{1-3} alquila;

[00156] X é $-NR^{15}R^{16}$, em que R^{15} e R^{16} são independentemente

i) H,

ii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iii) heterociclila monocíclica de 4 a 7 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 4 a 7 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iv) $-C(O)C_{1-6}$ alquila, em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi, ou

v) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de

a) -OH,

b) halogênio, e

c) C_{1-3} alcóxi; ou

[00157] X é uma heterociclila monocíclica de 4 a 10 membros, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica possuindo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 4 a 10 membros, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18};

[00158] cada R^{18} é independentemente

i) um halogênio,

ii) -OH, ou

iii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} monocyclic cicloalquila;

[00159] X^1 é N ou CH;

[00160] R^7 é

i) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

ii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi;

[00161] Z é -O- ou NH;

[00162] R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente

i) H,

ii) halogênio,

iii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

v) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, ou

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

[00163] em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$;

[00164] cada R^{19} é independentemente

i) H,

ii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

iii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi.

[00165] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, ou IIIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^3 e R^{13} juntamente formam =O. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, ou IIIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^3 e R^{13} são cada H.

[00166] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, ou IIIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X^1 é CR^{17}.

[00167] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, ou IIIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{17} é H. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, ou IIIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{17} é halogênio. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, ou IIIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{17} é C_{1-3} alquila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, ou IIIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{17} é C_{1-3} alcóxi.

[00168] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III ou IIIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X^1 é CH. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III ou IIIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X^1 é N.

[00169] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa,

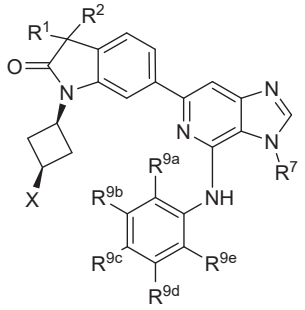
IIb, III, ou IIIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, Z é -NR^8-. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, ou IIIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, Z é -$C(R^8)_2$-.

[00170] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III ou IIIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^8 é H. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III ou IIIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^8 é C_{1-3} alquila.

[00171] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III ou IIIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, Z é -NH-. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, ou IIIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, Z é -CH_2-. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, ou IIIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, Z é -O-.

[00172] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, ou IIIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^4, R^5, R^6, R^{10} e R^{17} são H. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III ou IIIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^4, R^5, R^6 e R^{10} são H; X^1 é CH; e Z é NH. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, ou IIIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^4, R^5, R^6 e R^{10} são H; X^1 é N; e Z é NH.

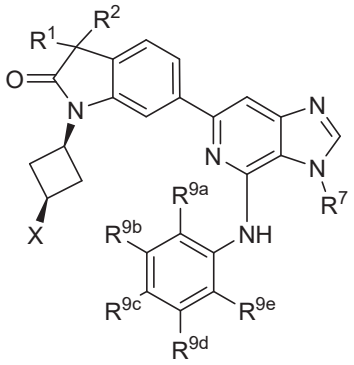
[00173] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I, II, IIa, ou III, é de Fórmula IV,



Fórmula IV

[00174] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis são como definidas como na Fórmula I.

[00175] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I, II, IIa, ou III, é de Fórmula IV,



Fórmula IV

[00176] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[00177] em que:

[00178] um de R^1 e R^2 é -OH, halogênio ou C_{1-3} alquila e o outro de R^1 e R^2 é halogênio ou C_{1-3} alquila, ou

[00179] R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com um R^{11} e opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi;

[00180] R^{11} é

i) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ alquila,

iii) $-S(O)_2C_{3-4}$ cicloalquila monocíclica,

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

v) $-C(O)R^{21}$;

[00181] R^{21} é

i) C_{3-7} cicloalquila bicíclica monocíclica ou em ponte opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

ii) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de

a) -CN,

b) -OH,

c) halogênio, e

d) C_{1-3} alcóxi,

[00182] X é $-NR^{15}R^{16}$, em que R^{15} e R^{16} são independentemente

i) H,

ii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iii) heterociclila monocíclica de 4 a 7 membros possuindo

1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 4 a 7 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iv) $-C(O)C_{1-6}$ alquila, em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi, ou

v) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de

a) -OH,

b) halogênio, e

c) C_{1-3} alcóxi; ou

[00183] X é uma heterociclila monocíclica de 4 a 10 membros, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica possuindo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 4 a 10 membros, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18};

[00184] cada R^{18} é independentemente

i) um halogênio,

ii) -OH, ou

iii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica;

[00185] R^7 é

i) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

ii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH,

halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente

i) H,

ii) halogênio,

iii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

v) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, ou

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

vii) em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$;

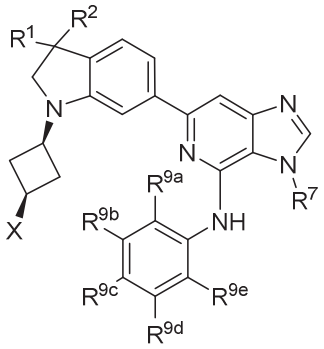
[00186] cada R^{19} é independentemente

i) H,

ii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

iii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi.

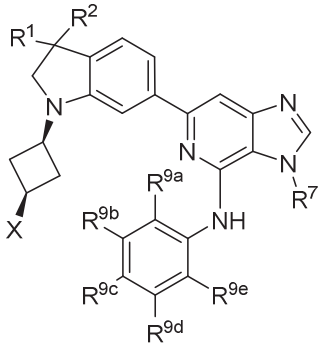
[00187] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I, II, IIa, ou III, é de Fórmula IVa:



Fórmula IVa

[00188] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis são como definidas como na Fórmula I.

[00189] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I, II, IIa, ou III, é de Fórmula IVa:



Fórmula IVa

[00190] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[00191] em que:

[00192] um de R^1 e R^2 é -OH, halogênio ou C_{1-3} alquila e o outro de R^1 e R^2 é halogênio ou C_{1-3} alquila, ou

[00193] R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com um R^{11} e opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi;

[00194] R^{11} é

i) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ alquila,

iii) $-S(O)_2C_{3-4}$ cicloalquila monocíclica,

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

v) $-C(O)R^{21}$;

[00195] R^{21} é

i) C_{3-7} cicloalquila bicíclica monocíclica ou em ponte opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

ii) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de

a) -CN,

b) -OH,

c) halogênio, e

d) C_{1-3} alcóxi,

[00196] X é $-NR^{15}R^{16}$, em que R^{15} e R^{16} são independentemente

i) H,

ii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iii) heterociclila monocíclica de 4 a 7 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 4 a 7 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iv) $-C(O)C_{1-6}$ alquila, em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi, ou

v) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de

a) -OH,

b) halogênio, e

c) C_{1-3} alcóxi; ou

[00197] X é uma heterociclila monocíclica de 4 a 10 membros, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica possuindo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 4 a 10 membros, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18};

[00198] cada R^{18} é independentemente

i) um halogênio,

ii) -OH, ou

iii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7}

monocyclic cicloalquila;

[00199] R^7 é

i) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

ii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi;

[00200] R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente

i) H,

ii) halogênio,

iii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

v) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, ou

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

[00201] em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$;

[00202] cada R^{19} é independentemente

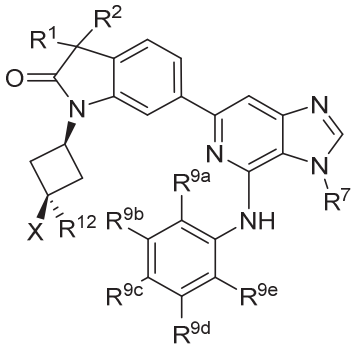
i) H,

ii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

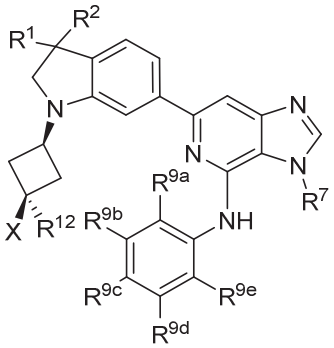
iii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH,

halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi.

[00203] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, ou IIIa, é de Fórmula IVb ou IVc:



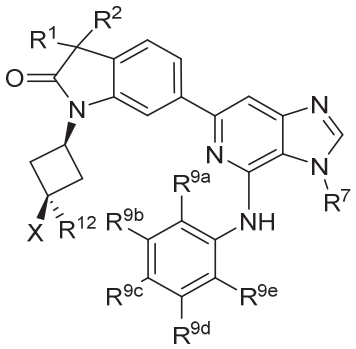
Fórmula IVb



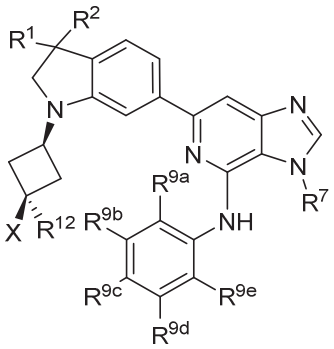
Fórmula VIc

[00204] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis são como definidas como na Fórmula I.

[00205] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, ou IIIa, é de Fórmula IVb ou IVc:



Fórmula IVb



Fórmula VIc

[00206] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[00207] em que:

[00208] um de R^1 e R^2 é -OH, halogênio ou C_{1-3} alquila e o outro de R^1 e R^2 é halogênio ou C_{1-3} alquila, ou

[00209] R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S,

em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com um R^{11} e opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi;

[00210] R^{11} é

i) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ alquila,

iii) $-S(O)_2C_{3-4}$ cicloalquila monocíclica,

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

v) $-C(O)R^{21}$;

[00211] R^{21} é

i) C_{3-7} cicloalquila bicíclica monocíclica ou em ponte opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

ii) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de

a) -CN,

b) -OH,

c) halogênio, e

d) C_{1-3} alcóxi,

[00212] R^{12} é C_{1-3} alquila;

[00213] X é $-NR^{15}R^{16}$, em que R^{15} e R^{16} são independentemente

i) H,

ii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iii) heterociclila monocíclica de 4 a 7 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 4 a 7 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iv) $-C(O)C_{1-6}$ alquila, em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi, ou

v) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de

a) -OH,

b) halogênio, e

c) C_{1-3} alcóxi; ou

[00214] X é uma heterociclila monocíclica de 4 a 10 membros, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica possuindo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 4 a 10 membros, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica é opcionalmente substituída com 1

a 5 R^{18};

[00215] cada R^{18} é independentemente

i) um halogênio,

ii) -OH, ou

iii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} monocyclic cicloalquila;

[00216] R^7 é

i) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

ii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi;

[00217] R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente

i) H,

ii) halogênio,

iii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

v) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, ou

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

[00218] em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$;

[00219] cada R^{19} é independentemente

i) H,

ii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

iii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi.

[00220] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[00221] um de R^1 e R^2 é H, -CN, -OH, halogênio, ou C_{1-6} alquila e o outro de R^1 e R^2 é H, halogênio, ou C_{1-6} alquila, em que cada C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e halogênio, ou

[00222] R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma C_{3-7} cicloalquila monocíclica ou uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a C_{3-7} cicloalquila monocíclica e a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros são cada qual opcionalmente substituídas com um R^{11} e são cada qual opcionalmente substituídas com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, ou

[00223] R^1 e R^2 juntamente formam =O.

[00224] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[00225] um de R^1 e R^2 é -OH, halogênio, ou C_{1-3} alquila e o outro de R^1 e R^2 é halogênio ou C_{1-3} alquila, ou

[00226] R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com um R^{11} e opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi.

[00227] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 e R^2 juntamente formam =O.

[00228] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um de R^1 e R^2 é H, -CN, -OH, halogênio, ou C_{1-6} alquila e o outro de R^1 e R^2 é H, halogênio, ou C_{1-6} alquila, em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e halogênio. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um de R^1 e R^2 é H e o outro de R^1 e R^2 é H, halogênio, ou C_{1-6} alquila, em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e halogênio. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um de R^1 e R^2 é -CN e o outro de R^1 e R^2 é H, halogênio, ou C_{1-6} alquila, em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e halogênio. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um de R^1 e R^2 é -OH e o outro de R^1 e R^2 é H, halogênio, ou C_{1-6} alquila, em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente

selecionados de -OH e halogênio. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um de R^1 e R^2 é halogênio e o outro de R^1 e R^2 é H, halogênio, ou C_{1-6} alquila, em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e halogênio. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um de R^1 e R^2 é C_{1-6} alquil e o outro de R^1 e R^2 é H, halogênio, ou C_{1-6} alquila, em que cada C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e halogênio. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um de R^1 e R^2 é C_{1-3} alquil e o outro de R^1 e R^2 é H, halogênio, ou C_{1-6} alquila, em que a C_{1-3} alquila e a C_{1-6} alquila são cada qual opcionalmente substituídas com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e halogênio. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um de R^1 e R^2 é C_{1-3} alquila e o outro de R^1 e R^2 é H, halogênio, ou C_{1-6} alquila, em que a C_{1-3} alquila é substituída com 1 a 3 grupos OH. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um de R^1 e R^2 é metila, etila, ou propila e o outro de R^1 e R^2 é H, halogênio, ou C_{1-6} alquila, em que a metila, etila, ou propila são cada substituída com um grupo OH.

[00229] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um de R^1 e R^2 é -OH, halogênio, ou C_{1-3} alquila e o outro de R^1 e R^2 é halogênio ou C_{1-3} alquila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um

sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um de R^1 e R^2 é -OH e o outro de R^1 e R^2 é halogênio ou C_{1-3} alquila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um de R^1 e R^2 é halogênio e o outro de R^1 e R^2 é halogênio ou C_{1-3} alquila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um de R^1 e R^2 é C_{1-3} alquila e o outro de R^1 e R^2 é halogênio ou C_{1-3} alquila.

[00230] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um de R^1 e R^2 é -OH, flúor, metila, ou etila e o outro de R^1 e R^2 é flúor, metila, ou etila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um de R^1 e R^2 é -OH e o outro de R^1 e R^2 é flúor, metila, ou etila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um de R^1 e R^2 é flúor e o outro de R^1 e R^2 é flúor, metila, ou etila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um de R^1 e R^2 é metila e o outro de R^1 e R^2 é flúor, metila, ou etila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um de R^1 e R^2 é etila e o outro de R^1 e R^2 é flúor, metila, ou etila.

[00231] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 e R^2 são both flúor, metila, ou etila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 e R^2 são both flúor. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa,

IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 e R^2 são both metila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 e R^2 são both etila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um de R^1 e R^2 é -OH e o outro de R^1 e R^2 é metila.

[00232] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma C_{3-7} cicloalquila monocíclica ou uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a C_{3-7} cicloalquila monocíclica e a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros são cada qual opcionalmente substituídas com um R^{11} e são cada qual opcionalmente substituídas com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com um R^{11} e opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma C_{3-7} cicloalquila monocíclica substituída com um R^{11}. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma C_3

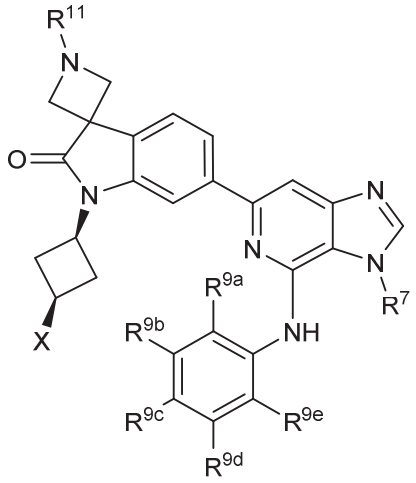
cicloalquila substituída com um R^{11}. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma C_3 cicloalquila.

[00233] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com um R^{11} e opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é substituída com um R^{11}.

[00234] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma azetidinila opcionalmente substituída com um R^{11} e opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma azetidinila substituída com um R^{11}.

[00235] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I, II, IIa,

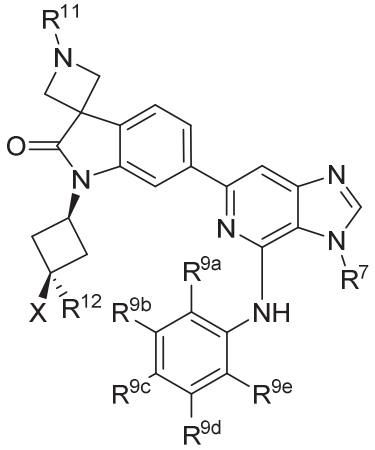
III, ou IV é de Fórmula V:



Fórmula V

[00236] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que a variables são como definido aqui.

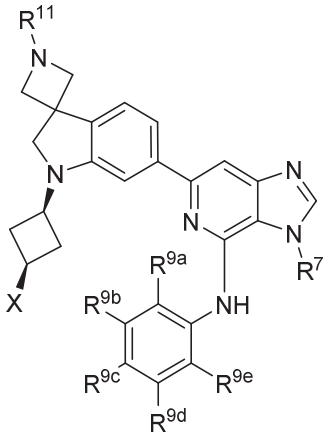
[00237] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, ou IVb é de Fórmula Va:



Fórmula Va

[00238] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que a variables são como definido aqui.

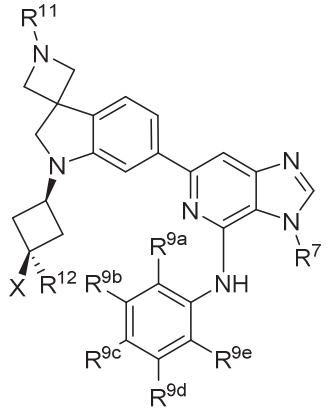
[00239] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I, II, IIa, III, ou IVa é de Fórmula Vb:



Fórmula Vb

[00240] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis são como definidas aqui.

[00241] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, ou IVc é de Fórmula Vc:



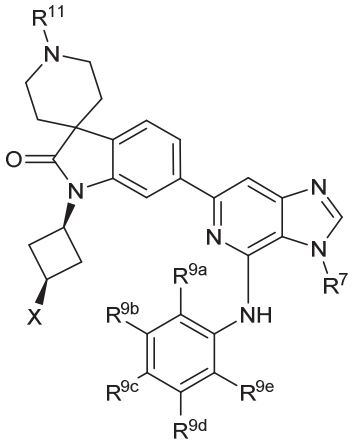
Fórmula Vc

[00242] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis são como definidas aqui.

[00243] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma piperidinila opcionalmente substituída com um R^{11} e opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV,

IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma piperidinila substituída com um R^{11}.

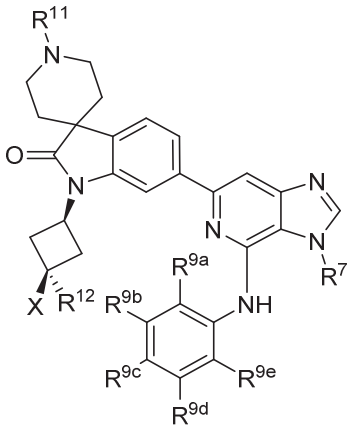
[00244] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I, II, IIa, III, ou IV é de Fórmula VI:



Fórmula VI

[00245] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis são como definidas aqui.

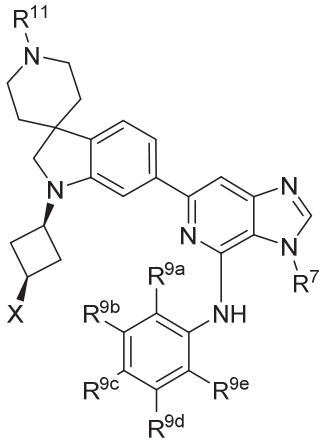
[00246] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, ou IVb é de Fórmula VIa:



Fórmula VIa

[00247] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis são como definidas aqui.

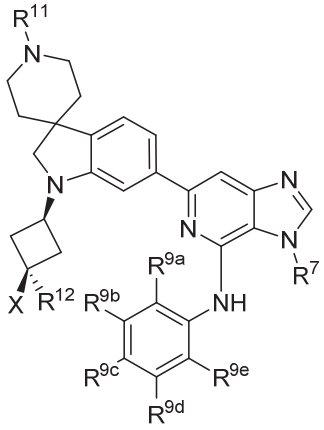
[00248] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I, II, IIa, III, ou IVa é de Fórmula VIb:



Fórmula VIb

[00249] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis são como definidas aqui.

[00250] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, ou IVc é de Fórmula VIc:



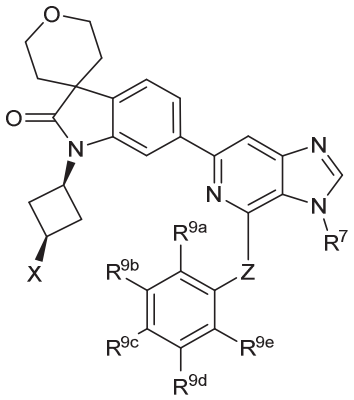
Fórmula VIc

[00251] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis são como definidas aqui.

[00252] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma tetra-hidropiranila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma tetra-hidropiranila.

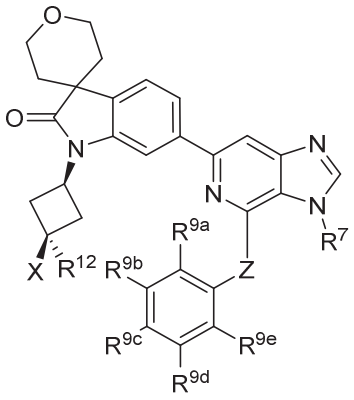
[00253] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I, II, IIa, III, ou IV é de Fórmula VII:



Fórmula VII

[00254] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis são como definidas aqui.

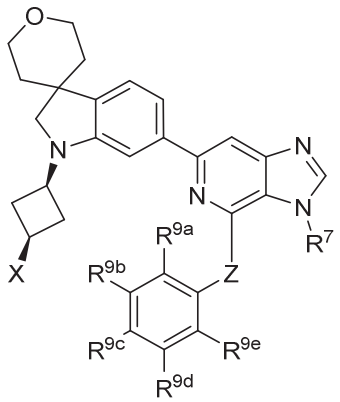
[00255] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, ou IVb é de Fórmula VIIa:



Fórmula VIIa

[00256] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis são como definidas aqui.

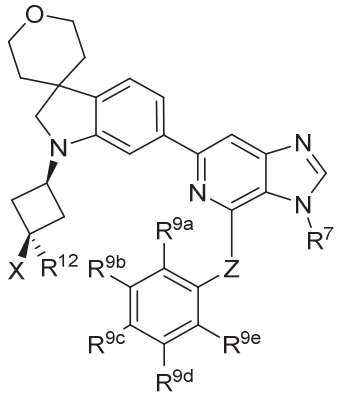
[00257] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I, II, IIa, III, ou IVa é de Fórmula VIIb:



Fórmula VIIb

[00258] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis são como definidas aqui.

[00259] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, ou IVc é de Fórmula VIIc:



Fórmula VIIc

[00260] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as variáveis são como definidas aqui.

[00261] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{11} é i) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi; ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ alquila; iii) $-S(O)_2C_{3-7}$ monocyclic

cicloalquila; iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} monocyclic cicloalquila; ou v) $-C(O)R^{21}$.

[00262] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{11} é i) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi; ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ alquila; iii) $-S(O)_2C_{3-5}$ monocyclic cicloalquila; iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} monocyclic cicloalquila; ou v) $-C(O)R^{21}$.

[00263] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{11} é i) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi; ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ alquila; iii) $-S(O)_2C_{3-4}$ monocyclic cicloalquila; iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica; ou v) $-C(O)R^{21}$.

[00264] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{11} é uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila

monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{11} é uma heterociclila monocíclica de 4 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 4 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{11} é oxetanila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{11} é oxetanila.

[00265] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{11} é $-S(O)_2C_{1-6}$ alquila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{11} é $-S(O)_2C_{1-3}$ alquila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{11} é $-S(O)_2CH_3$.

[00266] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{11} é $-S(O)_2C_{3-7}$

cicloalquila monocíclica. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{11} é -$S(O)_2C_{3-5}$ cicloalquila monocíclica. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{11} é -$S(O)_2C_{3-4}$ cicloalquila monocíclica. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{11} é -$S(O)_2$(ciclopropil). Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VI, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{11} é -$S(O)_2CH_3$ ou -$S(O)_2$(ciclopropil).

[00267] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{11} é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIc, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{11} é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{11} é an etila opcionalmente substituída com 1 a 3 halogênios. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{11} é -CH_2CHF_2.

[00268] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa,

IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{11} é -C(O)R^{21}.

[00269] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é i) H; ii) C_{3-7} cicloalquila bicíclica monocíclica ou em ponte opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi; iii) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi; iv) heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros possuindo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi; v) -NH_2; vi) -NH(C_{1-6} alquil), em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi; vii) -N(C_{1-6} alquil)$_2$, em que cada C_{1-6} alquila pode ser igual ou diferente e em que cada C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi; viii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica; ou ix) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de

a) -CN,

b) -OH,

c) halogênio,

d) C_{1-3} alcóxi,

e) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

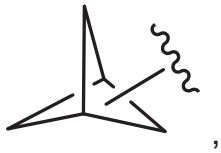
f) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, e

g) $-OC(O)C_{1-6}$ alquila opcionalmente substituída com um -OH.

[00270] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é i) C_{3-7} cicloalquila bicíclica monocíclica ou em ponte opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi; ii) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi; iii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica; ou iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi.

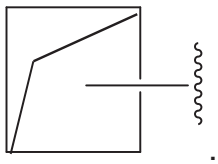
[00271] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é C_{3-7} cicloalquila bicíclica monocíclica ou em ponte opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ou C_5 cicloalquila bicíclico em ponte, cada qual é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e halogênio. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ou C_5 cicloalquila bicíclica em ponte, cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, metila e $-OCH_3$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é ciclopropila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -CN, -OH, flúor, metila, $-CH_2OH$ e $-OCH_3$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é ciclobutila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de flúor, metila e $-OCH_3$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb,

IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é ciclopentila opcionalmente substituída com um -OH. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é uma C_5 cicloalquila bicíclica em ponte opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -OH e flúor. Como usado aqui, uma C_5 cicloalquila bicíclica em ponte inclui, porém não está limitada a:



,

que é igual a



.

[00272] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é H. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é $-NH_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é $-NH(C_{1-6}$ alquil), em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é $-N(C_{1-6}$ alquil$)_2$, em que cada C_{1-6} alquila pode ser igual ou diferente e em que cada C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída

com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi.

[00273] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é oxetanila, tetra-hidrofuranila, ou tetra-hidropiranila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é oxetanila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de metila, etila e isopropyl. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é oxetanila opcionalmente substituída com um metila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é tetra-hidrofuranila opcionalmente substituída com um metila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é tetra-hidropiranila opcionalmente substituída com um metila.

[00274] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é a heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros possuindo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é uma heteroarila de 5 membros possuindo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que um heteroarila de 5 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, metila e $-OCH_3$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é oxazolila, tiazolila, isoxazolila, oxadiazolila, ou triazolila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é oxazolila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é thiazolila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é isoxazolila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um

sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é oxadiazolila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é triazolila opcionalmente substituída com um metila.

[00275] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é a C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é a C_{1-3} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é a C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é $-OCH_3$.

[00276] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de: -CN; -OH; halogênio; C_{1-3} alcóxi; C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi; heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em

que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi; e -OC(O)C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com um -OH. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN; -OH; halogênio; C_{1-3} alcóxi; e heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxetanila e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, ou terc-butila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxetanila e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, ou terc-butila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi.

[00277] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é metila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -CN, -OH e oxetanila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é metila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -CN e -OH. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é etila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -OH, flúor e $-OCH_3$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é n-propila opcionalmente substituída com um -OH. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é isopropila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -CN, -OH e $-OCH_3$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é isobutila opcionalmente substituída com um -OH. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é terc-butila opcionalmente substituída com um grupo

selecionado de -OH, flúor e -OCH_3.

[00278] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é metila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -CN, -OH e oxetanila; etila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -OH, flúor e -OCH_3; n-propila opcionalmente substituída com um -OH; isopropila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -CN, -OH e -OCH_3; isobutila opcionalmente substituída com um -OH; terc-butila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -OH, flúor e -OCH_3; -OCH_3; ciclopropila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -CN, -OH, flúor, metila, -CH_2OH e -OCH_3; ciclobutila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de flúor, metila e -OCH_3; ciclopentila opcionalmente substituída com um -OH; C_5 cicloalquila bicíclica em ponte opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -OH e fluoro; oxetanila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de metila, etila e isopropila; tetra-hidrofuranila opcionalmente substituída com um metila; tetra-hidropiranila opcionalmente substituída com um metila; oxazolila; tiazolila; isoxazolila; oxadiazolila; ou triazolila opcionalmente substituída com um metila.

[00279] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é metila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -CN e -OH; etila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -OH, flúor e -OCH_3; n-propila opcionalmente substituída com um -OH; isopropila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -CN, -OH e -OCH_3; isobutila opcionalmente substituída com um -OH; terc-butila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -

OH, flúor e -OCH_3; -OCH_3; ciclopropila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -CN, -OH, flúor, metila, -CH_2OH e -OCH_3; ciclobutila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de flúor, metila e -OCH_3; ciclopentila opcionalmente substituída com um -OH; C_5 cicloalquila bicíclica em ponte opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -OH e fluoro; ou oxetanila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de metila, etila e isopropila.

[00280] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é metila; metila substituída com um oxetanila; -CH_2OH;-$CH_2(CN)$; etila; -$CH(CH_3)OH$; -$CH(CH_3)CH_2OH$; -$CH(CH_3)OCH_3$; -$CH(OH)CH_2CH_3$; isopropila; -$C(CH_3)_2OH$; -$C(CH_3)_2OCH_3$; -$C(CH_3)_2CN$; terc-butyl; -$C(CH_3)_2CH_2OH$; -$C(CH_3)_2CH_2OCH_3$; -$C(CH_3)_2CH_2F$; -$CH(OH)CH(CH_3)_2$; -OCH_3; ciclopropila; ciclopropila substituída com um metila; ciclopropila substituída com um flúor; ciclopropila substituída com um -OCH_3; ciclopropila substituída com um -OH; ciclopropila substituída com um -CN; ciclopropila substituída com um -CH_2OH; ciclobutila; ciclobutila substituída com um -OCH_3; ciclobutila substituída com um metila; ciclobutila substituída com um flúor; ciclopentila substituída com um -OH; C_5 cicloalquila bicíclica em ponte; C_5 cicloalquila bicíclica em ponte substituída com um flúor; C_5 cicloalquila bicíclica em ponte substituída com um -OH; oxetanila; oxetanila substituída com um metila; oxetanila substituída com um etila; oxetanila substituída com um isopropila; tetra-hidrofuranila; tetra-hidrofuranila substituída com um metila; tetra-hidropiranila; tetra-hidropiranila substituída com um metila; oxazolila; tiazolila; isoxazolila; oxadiazolila; ou triazolila substituída com um metila.

[00281] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um

sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é metila; $-CH_2OH$; $-CH_2(CN)$; etila; $-CH(CH_3)OH$; $-CH(CH_3)CH_2OH$; $-CH(CH_3)OCH_3$; $-CH(OH)CH_2CH_3$; isopropila; $-C(CH_3)_2OH$; $-C(CH_3)_2OCH_3$; $-C(CH_3)_2CN$; terc-butila; $-C(CH_3)_2CH_2OH$; $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$; $-C(CH_3)_2CH_2F$; $-CH(OH)CH(CH_3)_2$; $-OCH_3$; ciclopropila; ciclopropila substituída com um metila; ciclopropila substituída com um flúor; ciclopropila substituída com um $-OCH_3$; ciclopropila substituída com um -OH; ciclopropila substituída com um -CN; ciclopropila substituída com um $-CH_2OH$; ciclobutila; ciclobutila substituída com um metila; ciclobutila substituída com um flúor; ciclopentila substituída com um -OH; C_5 cicloalquila bicíclica em ponte; C_5 cicloalquila bicíclica em ponte substituída com um flúor; C_5 cicloalquila bicíclica em ponte substituída com um -OH; oxetanila; oxetanila substituída com um metila; oxetanila substituída com um etila; ou oxetanila substituída com um isopropila.

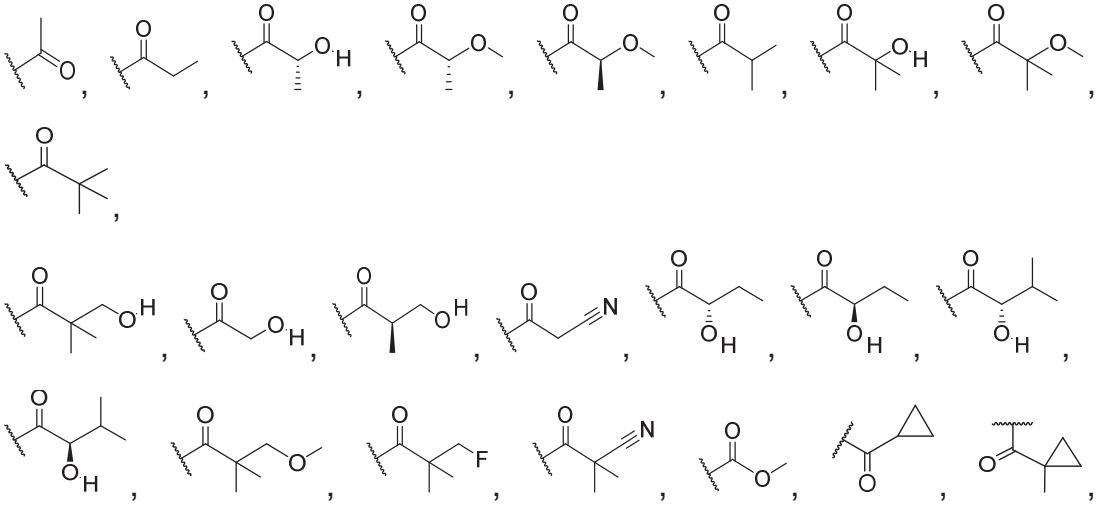
[00282] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é metila; metila substituída com um oxetanila; etila; $-CH(CH_3)OH$; $-CH(CH_3)OCH_3$; $-CH(OH)CH_2CH_3$; isopropila; $-C(CH_3)_2OH$; $-C(CH_3)_2OCH_3$; $-C(CH_3)_2CN$; terc-butila; $-C(CH_3)_2CH_2OH$; $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$; $-C(CH_3)_2CH_2F$; $-CH(OH)CH(CH_3)_2$; $-OCH_3$; ciclopropila; ciclopropila substituída com um metila; ciclopropila substituída com um flúor; ciclopropila substituída com um -OH; ciclopropila substituída com um $-OCH_3$; ciclopropila substituída com um -CN; ciclobutila; ciclobutila substituída com um metila; ciclobutila substituída com um $-OCH_3$; ciclobutila substituída com um flúor; ciclopentila substituída com um -OH; C_5 cicloalquila bicíclica em ponte; C_5 cicloalquila bicíclica em ponte substituída com um flúor; C_5 cicloalquila bicíclica em ponte substituída com um -OH; oxetanila; oxetanila substituída com um metila; oxetanila substituída com um etila; oxetanila substituída com um isopropila; tetra-

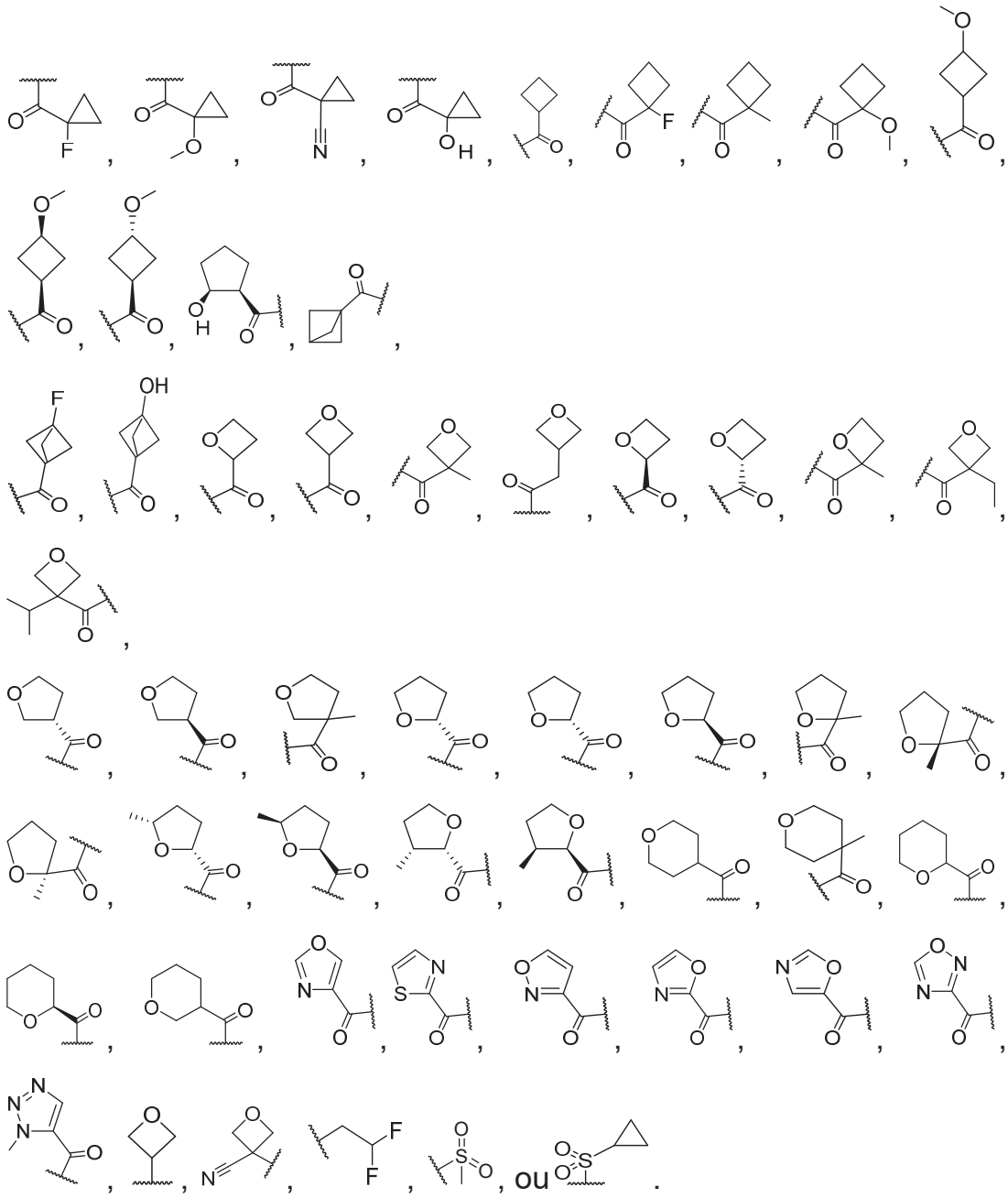
hidrofuranila; tetra-hidrofuranila substituída com um metila; tetra-hidropiranila; tetra-hidropiranila substituída com um metila; oxazolila; tiazolila; isoxazolila; oxadiazolila; ou triazolila substituída com um metila.

[00283] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIb, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é metila; etila; -$CH(CH_3)OH$; isopropila; -$C(CH_3)_2OH$; terc-butila; -OCH_3; ciclopropila; ciclopropila substituída com um metila; ciclopropila substituída com um -OH; ciclobutila; ciclobutila substituída com um metila; C_5 cicloalquila bicíclica em ponte; C_5 cicloalquila bicíclica em ponte substituída com um flúor; C_5 cicloalquila bicíclica em ponte substituída com um -OH; oxetanila; ou oxetanila substituída com um metila.

[00284] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIb, VIb, ou VIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{21} é metila.

[00285] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, ou IVc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{11} é:





[00286] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente i) H; ii) halogênio; iii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica; iv) $-NH_2$; v) $-NH(C_{1-6}$ alquil), em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente

selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi; vi) -N(C_{1-6} alquil)$_2$, em que cada C_{1-6} alquila pode ser igual ou diferente e em que cada C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi; vii) -P(O)(C_{1-6} alquil)$_2$, em que cada C_{1-6} alquila pode ser igual ou diferente e em que cada C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi; viii) -S(O)$_2$$C_{1-6}$ alquila; ix) -S(O)$_2$N(R^{23})$_2$, em que cada R^{23} é independentemente H ou C_{1-6} alquila; x) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de

a) -OH,

b) halogênio,

c) C_{1-3} alcóxi,

d) C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

e) heterociclila monocíclica de 5 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de oxo e C_{1-3} alquila e

f) -NR^{20}C(O)OC_{1-3} alquila, em que R^{20} é H ou C_{1-3} alquila;

[00287] xi) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi; xii) heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros possuindo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi; xiii) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente

substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi; xiv) -COOH; xv) -$C(O)N(R^{19})_2$; ou xvi) -C_{1-3} alquil$C(O)N(R^{19})_2$; em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -$C(O)N(R^{19})_2$.

[00288] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente i) H; ii) um halogênio; iii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica; iv) -NH_2; v) -$NH(C_{1-3}$ alquil), em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi; vi) -$N(C_{1-3}$ alquil$)_2$, em que cada C_{1-3} alquila pode ser igual ou diferente e em que cada C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi; vii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica; ou viii) -$C(O)N(R^{19})_2$; em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -$C(O)N(R^{19})_2$.

[00289] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente i) H; ii) um halogênio; iii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica; iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica; v) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente

selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi; ou vi) -$C(O)N(R^{19})_2$; em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -$C(O)N(R^{19})_2$.

[00290] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente i) H; ii) halogênio; iii) -NH_2; iv) -$NH(C_{1-3}$ alquil); v) -$N(C_{1-3}$ alquil$)_2$, em que cada C_{1-3} alquil é the same ou different; vi) C_{1-3} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e halogênio; vii) -OCH_3 opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos halogênio; viii) ciclopropila; ou ix) -$C(O)N(R^{19})_2$; em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -$C(O)N(R^{19})_2$.

[00291] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente i) H; ii) halogênio; iii) C_{1-3} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e halogênio; iv) -OCH_3 opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos halogênio; v) ciclopropila; ou vi) -$C(O)N(R^{19})_2$; em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -$C(O)N(R^{19})_2$.

[00292] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é H e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -$C(O)N(R^{19})_2$.

[00293] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou

mais R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é halogênio e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é flúor ou cloro e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais R^9 é flúor e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais R^9 é cloro e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$.

[00294] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-OCH_3$ opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos flúor e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-OCH_3$ ou $-OCF_3$ e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é

-C(O)N(R^{19})$_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -OCH_3 e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -C(O)N(R^{19})$_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -OCF_3 e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -C(O)N(R^{19})$_2$.

[00295] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -NH_2 e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -C(O)N(R^{19})$_2$.

[00296] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -NH(C_{1-6} alquil), em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -C(O)N(R^{19})$_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -NH(C_{1-3} alquil), em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -C(O)N(R^{19})$_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -NH(C_{1-3} alquil) e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -C(O)N(R^{19})$_2$.

[00297] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -N(C_{1-6} alquil)$_2$, em que cada C_{1-6} alquila pode ser igual ou diferente e em que cada C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -C(O)N(R^{19})$_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -N(C_{1-3} alquil)$_2$, em que cada C_{1-3} alquila pode ser igual ou diferente e em que cada C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -C(O)N(R^{19})$_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -N(C_{1-3} alquil)$_2$, em que cada C_{1-3} alquil é the same ou different e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -C(O)N(R^{19})$_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -N(CH_3)$_2$ e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -C(O)N(R^{19})$_2$.

[00298] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa,

VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -P(O)(C_{1-6} alquil)$_2$, em que cada C_{1-6} alquila pode ser igual ou diferente e em que cada C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -C(O)N(R^{19})$_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -P(O)(C_{1-3} alquil)$_2$, em que cada C_{1-3} alquila pode ser igual ou diferente e em que cada C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -C(O)N(R^{19})$_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -P(O)(C_{1-3} alquil)$_2$ e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -C(O)N(R^{19})$_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -P(O)(CH_3)$_2$ e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -C(O)N(R^{19})$_2$.

[00299] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -S(O)$_2$$C_{1-6}$ alquila e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -C(O)N(R^{19})$_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c},

R^{9d} e R^{9e} é $-S(O)_2N(R^{23})_2$, em que cada R^{23} é independentemente H ou C_{1-6} alquila e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros possuindo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -COOH e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$.

[00300] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi e um ou mais

de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -C(O)N(R^{19})$_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é ciclopropila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -C(O)N(R^{19})$_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é ciclopropila e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -C(O)N(R^{19})$_2$.

[00301] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de

a) -OH,

b) halogênio,

c) C_{1-3} alcóxi,

d) C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

e) heterociclila monocíclica de 5 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de oxo e C_{1-3} alquila e

f) -NR^{20}C(O)OC_{1-3} alquila, em que R^{20} é H ou C_{1-3} alquila; e

[00302] em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -C(O)N(R^{19})$_2$.

[00303] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é C_{1-3} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e halogênio e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é metila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e fluoro e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é etila opcionalmente substituída com um -OH e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é metila, etila, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2OH$, ou $-CH(CH_3)OH$ e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa,

VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é ou $-CH_2OH$ e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$.

[00304] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C_{1-3}$ alquil$C(O)N(R^{19})_2$ e um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$.

[00305] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$.

[00306] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente i) H; ii) fluoro; iii) cloro; iv) metila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e fluoro; v) etila opcionalmente substituída com um -OH; vi) $-OCH_3$ opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos flúor; vii) ciclopropila; ou viii) $-C(O)N(R^{19})_2$; e em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$.

[00307] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente H, flúor, cloro, metila, etila, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-OCF_3$, ciclopropila, $-N(CH_3)_2$, ou $-C(O)N(R^{19})_2$; e em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa,

VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente H, flúor, cloro, metila, etila, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-OCF_3$, ciclopropila, ou $-C(O)N(R^{19})_2$; e em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$.

[00308] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente H, flúor, cloro, metila, etila, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, ciclopropila, $-N(CH_3)_2$, ou $-C(O)N(R^{19})_2$; e em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente H, flúor, cloro, metila, etila, $-CF_3$, $-OCF_3$, ciclopropila, ou $-C(O)N(R^{19})_2$; e em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente H, flúor, cloro, metila, etila, ou $-C(O)N(R^{19})_2$; e em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$.

[00309] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} e R^{9e} são independentemente H, flúor, cloro, metila, ou etila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{9a} é H ou flúor. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb,

III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{9b} é H ou metila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{9b} é H, flúor, ou metila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{9c} é H, flúor, cloro, metila, etila, $-CF_3$, $-OCF_3$, ou ciclopropila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{9c} é H, flúor e cloro. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{9c} é metila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{9e} é H. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{9d} é $-C(O)N(R^{19})_2$.

[00310] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, cada R^{19} é independentemente i) H; ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ alquila; iii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica; iv) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-6} alquila e C_{1-6} alcóxi, em que a C_{1-6} alquila é

opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi; ou v) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi.

[00311] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, cada R^{19} é independentemente i) H; ii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica; ou iii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi.

[00312] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, one ou both R^{19} é H. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, one R^{19} é H. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, both R^{19} são H.

[00313] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, one

ou both R^{19} é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, one ou both R^{19} é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, one ou both R^{19} é C_{1-4} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi.

[00314] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, ou Vc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, one ou both R^{19} é C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-6} alquila e C_{1-6} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, one ou both R^{19} é C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, one ou both R^{19} é C_{3-5} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi.

[00315] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, one ou both R^{19} é $-S(O)_2C_{1-6}$ alquila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, one ou both R^{19} é heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi.

[00316] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, cada R^{19} é independentemente i) H; ii) metila; iii) etila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos independentemente selecionados de -OH, flúor e $-OCH_3$; iv) n-propila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos independentemente selecionados de fluoro e $-OCH_3$; v) isopropila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos flúor; vi) n-butila; vii) isobutila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos flúor; viii) sec-butila; ix) terc-butila; x) ciclopropila opcionalmente substituída com um grupo metila, em que uma metila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de fluoro e $-OCH_3$;

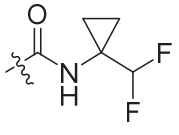
ou xi) ciclobutila.

[00317] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, cada R^{19} é independentemente i) H; ii) metila; iii) etila; iv) $-CH_2CH_2OH$; v) $-CH_2CH_2OCH_3$; vi) $-CH_2CHF_2$; vii) $-CH_2C(CH_3)F_2$; vii) $-CH(CH_3)CH_2F$; ix) $-CH(CH_2F)_2$; x) n-propila; xi) isopropila; xii) $-CH(CH_3)CHF_2$; xiii) $-CH_2CH_2CHF_2$; xiv) isobutila; xv) sec-butila; xvi) terc-butila; xvii) $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$; xviii) ciclopropila; xix) ciclopropila substituída com um grupo selecionado de $-CH_2F$, $-CHF_2$ e $-CH_2OCH_3$; ou xx) ciclobutila.

[00318] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, cada R^{19} é independentemente i) H; ii) metila; iii) etila; iv) $-CH_2CH_2OH$; v) $-CH_2CH_2OCH_3$; vi) $-CH_2CHF_2$; vii) $-CH_2C(CH_3)F_2$; viii) n-propila; ix) isopropila; x) $-CH(CH_3)CH_2F$; xi) $-CH(CH_3)CHF_2$; xii) $-CH(CH_2F)_2$; xiii) $-CH_2CH_2CHF_2$; xiv) isobutila; xv) sec-butila; xvi) terc-butila; xvii) ciclopropila; xviii) ciclopropila substituída com um grupo selecionado de $-CH_2F$, $-CHF_2$ e $-CH_2OCH_3$; ou xix) ciclobutila.

[00319] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, cada R^{19} é independentemente H, metila, isopropila, ou ciclopropila, em que a ciclopropila é opcionalmente substituída com um grupo selecionado de $-CH_2F$, $-CHF_2$ e $-CH_2OCH_3$.

[00320] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, one R^{19} é H e the other R^{19} é H, metila, etila, ou isopropila.

[00321] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} e R^{9e} são independentemente H, flúor, cloro, metila, ou etila e R^{9d} é $-C(O)N(R^{19})_2$; em que cada R^{9d} é independentemente H ou ciclopropila, em que a ciclopropila é opcionalmente substituída com a metila e aem que uma metila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de fluoro e $-OCH_3$. Em algumas modalidades, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} e R^{9e} são independentemente H, flúor, cloro, metila, ou etila e R^{9d} é $-C(O)N(R^{19})_2$; em que cada R^{19} é independentemente H ou ciclopropila, em que a ciclopropila é opcionalmente substituída com a metila e em que uma metila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos flúor. Em algumas modalidades, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} e R^{9e} são independentemente H, flúor, cloro, metila, ou etila e R^{9d} é $-C(O)NH(R^{19})$; em que R^{19} é ciclopropila opcionalmente substituída com a metila e em que uma metila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos flúor. Em algumas modalidades, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} e R^{9e} são independentemente H, flúor, ou cloro e R^{9d} é $-C(O)NH(R^{19})$; em que R^{19} é ciclopropila opcionalmente substituída com a metila e em que uma metila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos flúor. Em algumas modalidades, R^{9a}, R^{9b} e R^{9c} são independentemente flúor ou cloro, R^{9e} é H e R^{9d} é $-C(O)NH(R^{19})$; em que R^{19} é ciclopropila opcionalmente substituída com a metila, em que uma metila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos flúor. Em algumas modalidades, R^{9d} é  .

[00322] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^7 é i) H; ii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos

independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica; ou iii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi.

[00323] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^7 é H.

[00324] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIb, IIa, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^7 é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^7 é metila, etila, isopropila, ou sec-butila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^7 é etila, isopropila, ou sec-butila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^7 é isopropila.

[00325] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^7 é C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de

Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^7 é ciclopropila opcionalmente substituída com um grupo metila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^7 é ciclopropila.

[00326] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^7 é metila, etila, isopropila, sec-butila, ou ciclopropila, em que a ciclopropila é opcionalmente substituída com um metila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^7 é etila, isopropila, sec-butila, ou ciclopropila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^7 é isopropila ou ciclopropila.

[00327] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é $NR^{15}R^{16}$, em que R^{15} e R^{16} são independentemente i) H; ii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi; iii) heterociclila monocíclica de 4 a 7 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 4 a 7 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi; iv) $-C(O)C_{1-6}$ alquila, em

que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi; ou v) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de

a) -CN,

b) -OH,

c) halogênio,

d) C_{1-3} alcóxi,

e) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, e

f) heterociclila monocíclica de 5 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi.

[00328] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é $NR^{15}R^{16}$, em que R^{15} e R^{16} são independentemente i) H; ii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi; iii) heterociclila monocíclica de 4 a 7 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 4 a 7 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi; iv) $-C(O)C_{1-6}$ alquila, em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi; ou v) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos

independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi.

[00329] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é $NR^{15}R^{16}$, em que R^{15} e R^{16} são independentemente i) H; ou ii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi.

[00330] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou ambos de R^{15} e R^{16} é H. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um de R^{15} e R^{16} é H.

[00331] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou ambos de R^{15} e R^{16} é C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou ambos de R^{15} e R^{16} é uma ciclobutila, ciclopentila, ou ciclo-hexil, cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou ambos de R^{15} e R^{16} é a ciclobutila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos

independentemente selecionados de -OH e flúor. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou ambos de R^{15} e R^{16} é a ciclo-hexila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos flúor. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou ambos de R^{15} e R^{16} é a ciclobutila; ciclobutila substituída com um -OH; ciclobutila substituída com 2 grupos flúor; ou ciclo-hexila substituída com 2 grupos flúor.

[00332] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou ambos de R^{15} e R^{16} é heterociclila monocíclica de 4 a 7 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 4 a 7 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou ambos de R^{15} e R^{16} é heterociclila monocíclica de 5 a 7 membros opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou ambos de R^{15} e R^{16} é tetra-hidropiranila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3}

alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou ambos de R^{15} e R^{16} é tetra-hidropiranila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de flúor e metila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou ambos de R^{15} e R^{16} é tetra-hidropiranila; tetra-hidropiranila substituída com um grupo flúor; ou tetra-hidropiranila substituída com um grupo metila.

[00333] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou ambos de R^{15} e R^{16} é a ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ou tetra-hidropiranila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi.

[00334] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou ambos de R^{15} e R^{16} é -C(O)C_{1-6} alquila, em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou ambos de R^{15} e R^{16} é -C(O)terc-butila.

[00335] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou

ambos de R^{15} e R^{16} é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de

a) -CN,

b) -OH,

c) halogênio,

d) C_{1-3} alcóxi,

e) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, e

f) heterociclila monocíclica de 5 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi.

[00336] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou ambos de R^{15} e R^{16} é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou ambos de R^{15} e R^{16} é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e $-OCH_3$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou ambos de R^{15} e R^{16} é i) metila; ii) isopropila; iii) isobutila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -OH, flúor e $-OCH_3$; iv) sec-butila; ou v) C_5 alquila opcionalmente substituída com $-OCH_3$. Em

algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ou ambos de R^{15} e R^{16} é i) metila; ii) isopropila; iii) isobutila; iv) $-CH_2C(CH_3)_2F$; v) $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$; vi) $-CH_2C(CH_3)_2OH$; vii) sec-butila; ou viii) $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OCH_3$.

[00337] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{15} e R^{16} são independentemente i) H; ii) metila; iii) isopropila; iv) isobutila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -OH, flúor e $-OCH_3$; v) sec-butila; vi) C_5 alquila opcionalmente substituída com $-OCH_3$; vii) -C(O)(terc-butyl); viii) ciclobutila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos independentemente selecionados de -OH e flúor; ix) ciclo-hexila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos flúor; ou x) tetra-hidropiranila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de flúor e metila.

[00338] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{15} e R^{16} são independentemente i) H; ii) metila; iii) isopropila; iv) isobutila; v) $-CH_2C(CH_3)_2F$; vi) $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$; vii) $-CH_2C(CH_3)_2OH$; viii) sec-butila; ix) $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OCH_3$; x) -C(O)(terc-butila); xi) ciclobutila; xii) ciclobutila substituída com um -OH; xiii) ciclobutila substituída com 2 grupos flúor; xiv) ciclo-hexila substituída com 2 grupos flúor; xv) tetra-hidropiranila; xvi) tetra-hidropiranila substituída com um grupo flúor; ou xvii) tetra-hidropiranila substituída com um grupo metila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{15} e R^{16} são

independentemente i) H; ii) isopropila; iii) $-CH_2C(CH_3)_2F$; iv) $-CH_2C(CH_3)_2OH$; v) $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$; vi) -C(O)(terc-butil); vii) ciclobutila substituída com 2 grupos flúor; viii) ciclo-hexila substituída com 2 grupos flúor; ou ix) tetra-hidropiranila substituída com um grupo metila.

[00339] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{15} e R^{16} são independentemente H, metila, ou isobutila, em que a isobutila é opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -OH, flúor e $-OCH_3$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um de R^{15} e R^{16} é H ou metila e o outro de R^{15} e R^{16} é isobutila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -OH, flúor e $-OCH_3$. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, R^{15} e R^{16} são independentemente H, metila, isobutila, $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$, $CH_2C(CH_3)_2OH$, ou $CH_2C(CH_3)_2F$.

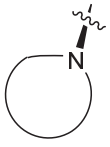
[00340] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um de R^{15} e R^{16} é H e o outro de R^{15} e R^{16} é i) isopropila; iii) $-CH_2C(CH_3)_2F$; iv) $-CH_2C(CH_3)_2OH$; v) $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$; vi) -C(O)(terc-butil); vii) ciclobutila substituída com 2 grupos flúor; viii) ciclo-hexila substituída com 2 grupos flúor; ou ix) tetra-hidropiranila substituída com um grupo metila.

[00341] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa,

VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é uma heterociclila monocíclica de 4 a 10 membros, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica possuindo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 4 a 10 membros, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18}.

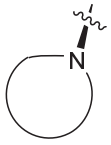
[00342] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é uma heterociclila monocíclica, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica de 4 a 8 membros possuindo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica de 4 a 8 membros é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18}.

[00343] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é



,

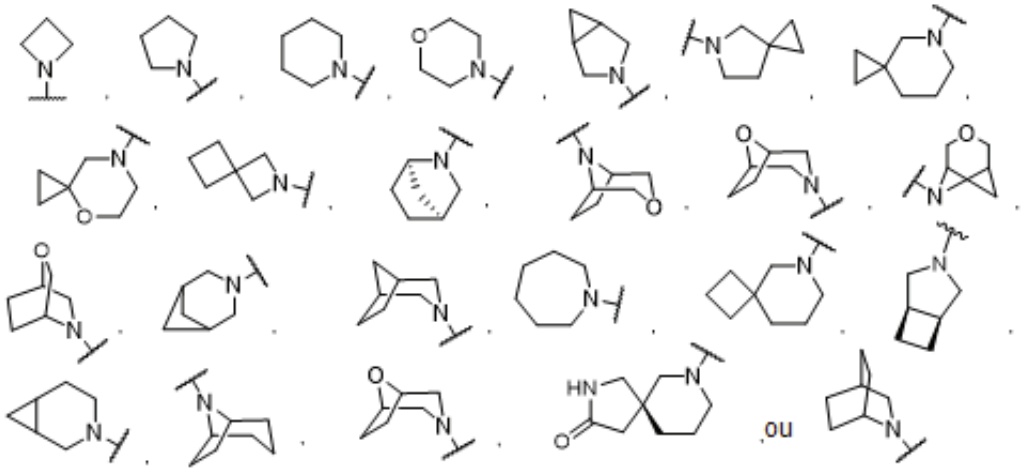
que é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18}. Como usado aqui,



é uma heterociclila monocíclica de 4 a 10 membros, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica com pelo menos um átomo de anel de nitrogênio, em que um átomo de anel de nitrogênio é o ponto de ligação à heterociclila monocíclica, bicíclico fundida, bicíclico em ponte ou espirocíclica de 4 a 10 membros.

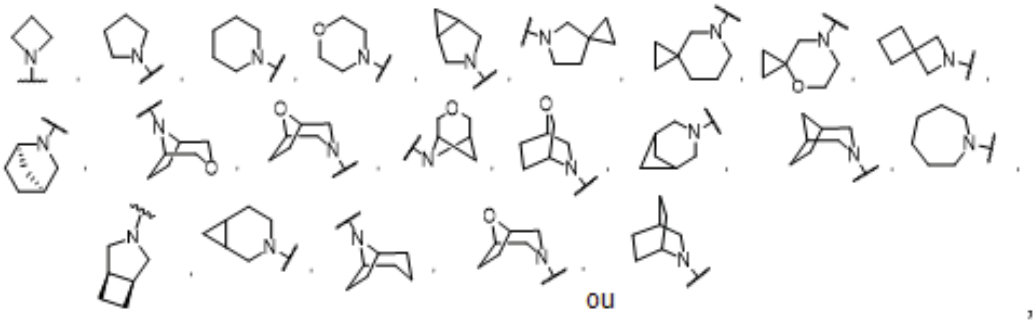
[00344] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa,

IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é



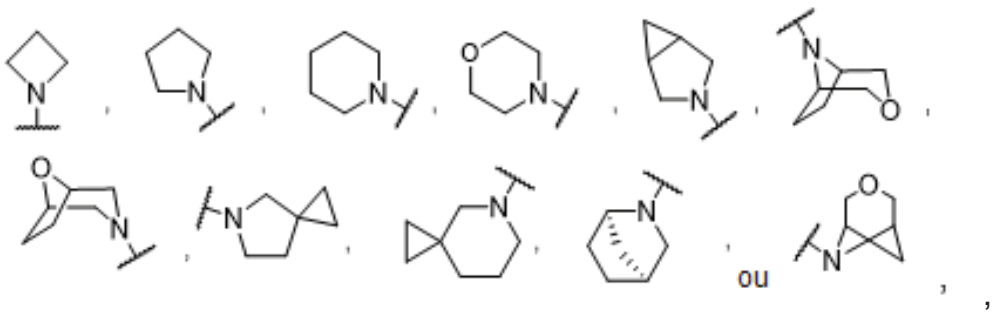
cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18}.

[00345] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é



cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18}.

[00346] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é



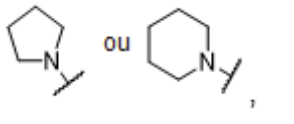
cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18}.

[00347] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é azetidinila, pyrrolidinila, piperidinila, ou morpholinila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18}.

[00348] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é azetidinila opcionalmente substituída com 1 a 4 R^{18}. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é azetidinila opcionalmente substituída com 1 a 3 R^{18}. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é azetidinila opcionalmente substituída com 1 a 2 R^{18}. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é pyrrolidinila opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18}. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é piperidinila opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18}. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é morpholinila opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18}.

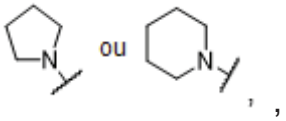
[00349] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa,

VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é



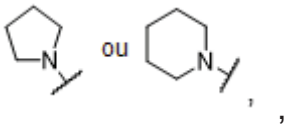
cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18}.

[00350] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é

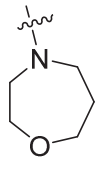


cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 4 R^{18}.

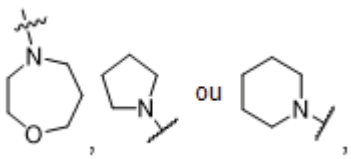
[00351] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é



cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 3 R^{18}. In embodiments do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é

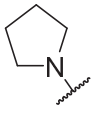


que é opcionalmente substituído com 1 a 3 R^{18}. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é



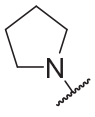
cada uma das quais é opcionalmente substituído com 1 a 3 R^{18}.

[00352] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é



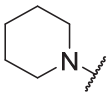
que é opcionalmente substituída com 1 a 4 R^{18}.

[00353] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é



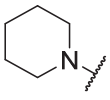
que é opcionalmente substituída com 1 a 3 R^{18}.

[00354] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é



que é opcionalmente substituída com 1 a 4 R^{18}.

[00355] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é



que é opcionalmente substituída com 1 a 3 R^{18}.

[00356] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é unsubstituted. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII,

VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é substituído com 1 a 5 R^{18}. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é substituído com 1-4 R^{18}. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é substituído com 1-3 R^{18}. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é substituído com 1-2 R^{18}.

[00357] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é substituída com um R^{18}. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é substituído com dois R^{18}. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é substituído com três R^{18}. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é substituído com quatro R^{18}. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é substituído com cinco R^{18}.

[00358] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa,

IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, dois R^{18} são ligados ao mesmo carbono.

[00359] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, cada R^{18} é independentemente i) -CN; ii) um halogênio; iii) -OH; iv) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica; v) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica; vi) -COOH; ou vii) $-C(O)N(R^{22})_2$, em que cada R^{22} é independentemente H ou C_{1-6} alquila.

[00360] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, cada R^{18} é independentemente i) um halogênio; ii) -OH; ou iii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica.

[00361] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, cada R^{18} é independentemente -OH, flúor, ou C_{1-3} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e halogênio.

[00362] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, cada R^{18} é independentemente -OH, flúor, ou metila opcionalmente

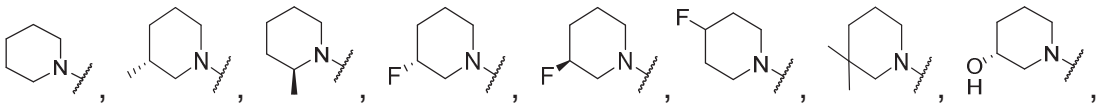
substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e flúor.

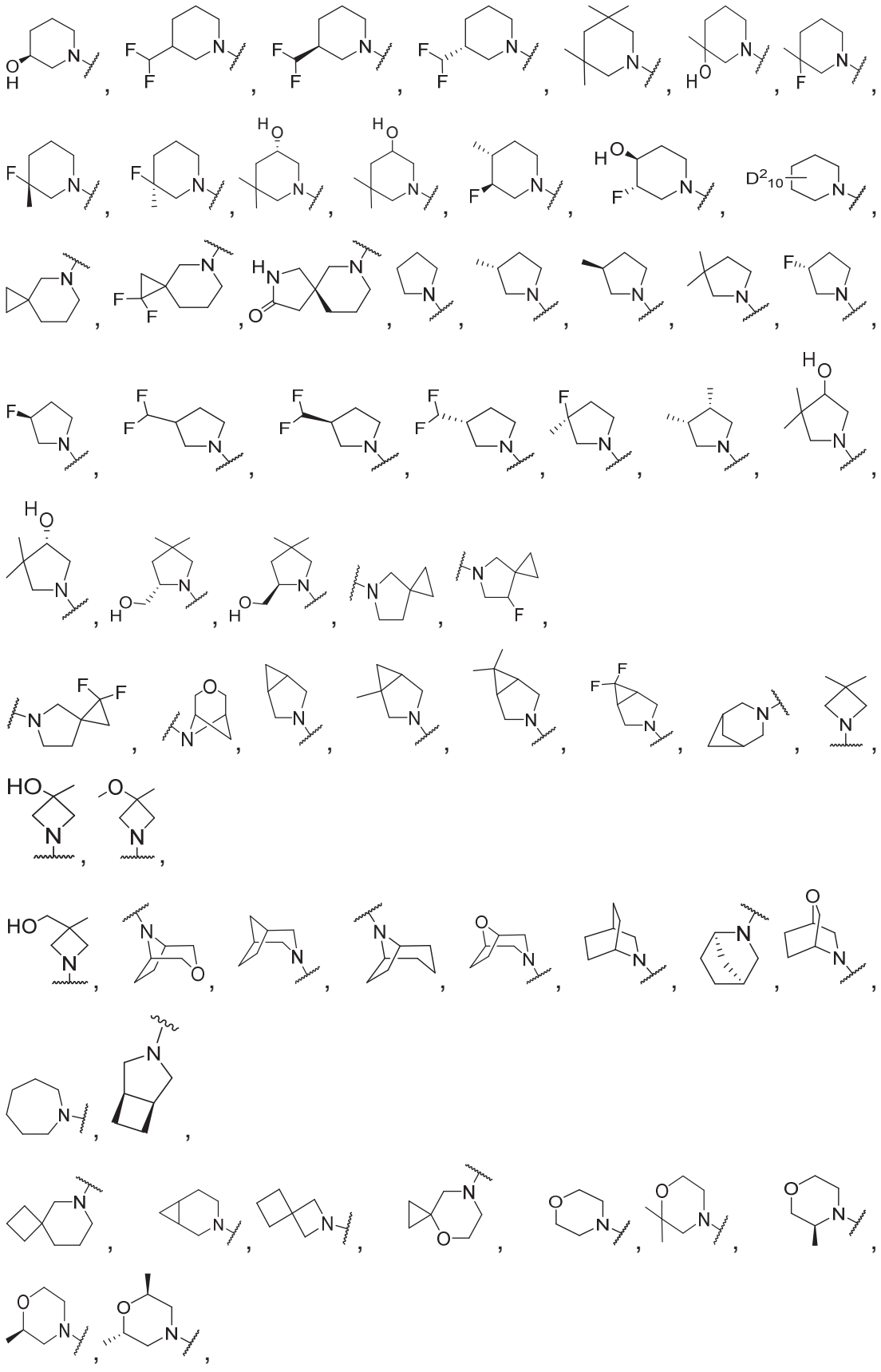
[00363] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um, dois, três, quatro, ou cinco R^{18} é -CN. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um, dois, três, quatro, ou cinco R^{18} é um halogênio. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um, dois, três, quatro, ou cinco R^{18} é flúor. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um, dois, três, quatro, ou cinco R^{18} é -OH. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um, dois, três, quatro, ou cinco R^{18} é -COOH. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um, dois, três, quatro, ou cinco R^{18} é $-C(O)N(R^{22})_2$, em que cada R^{22} é independentemente H ou C_{1-6} alquila. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um, dois, três, quatro, ou cinco R^{18} é C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica.

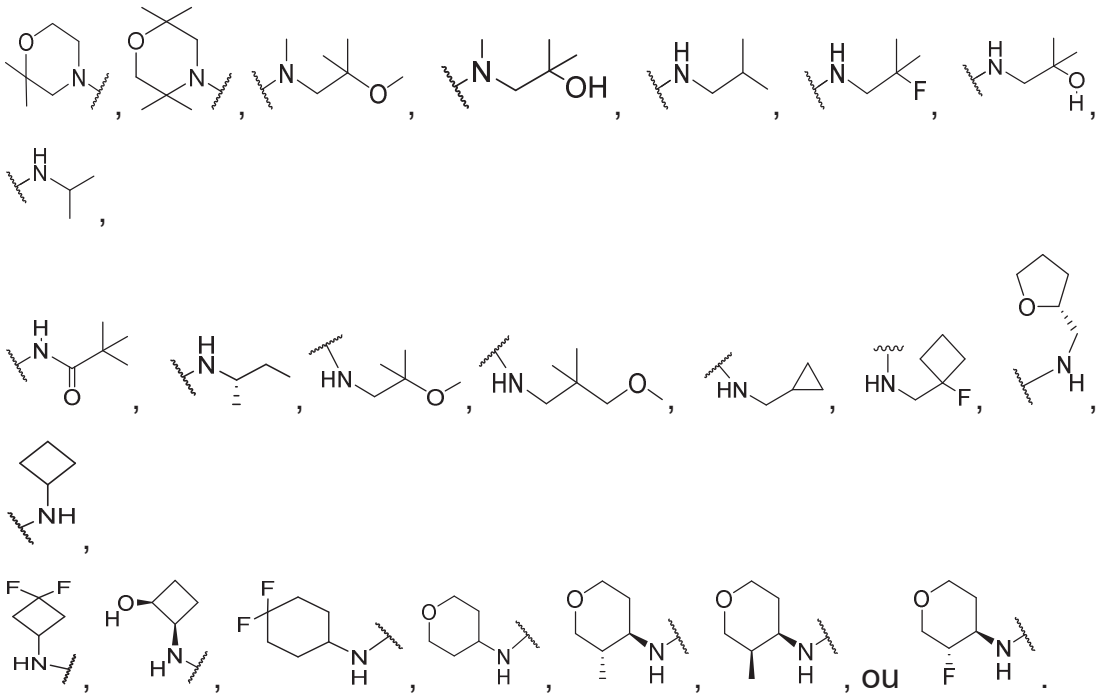
[00364] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um, dois, três, quatro, ou cinco R^{18} é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um, dois, três, quatro, ou cinco R^{18} é C_{1-3} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e halogênio. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um, dois, três, quatro, ou cinco R^{18} é a metila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e flúor. Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um, dois, três, quatro, ou cinco R^{18} é a metila.

[00365] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um, dois, três, quatro, ou cinco R^{18} é flúor ou metila.

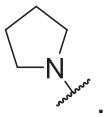
[00366] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é





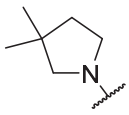


[00367] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é



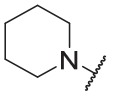
.

[00368] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é



.

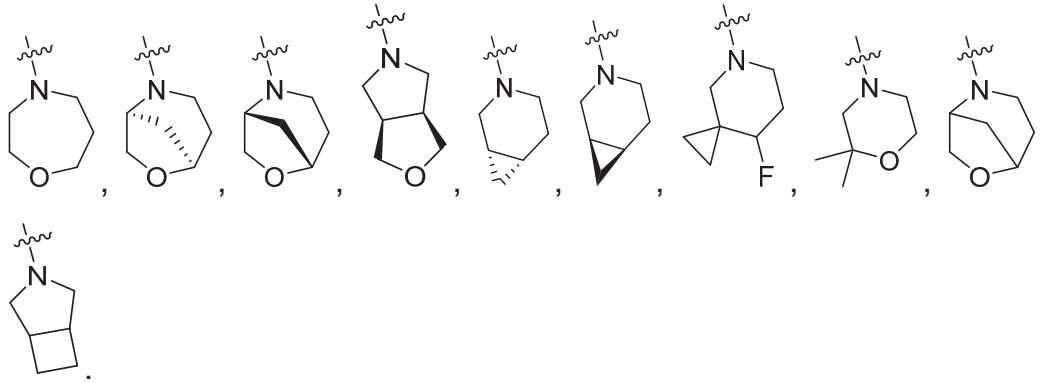
[00369] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é



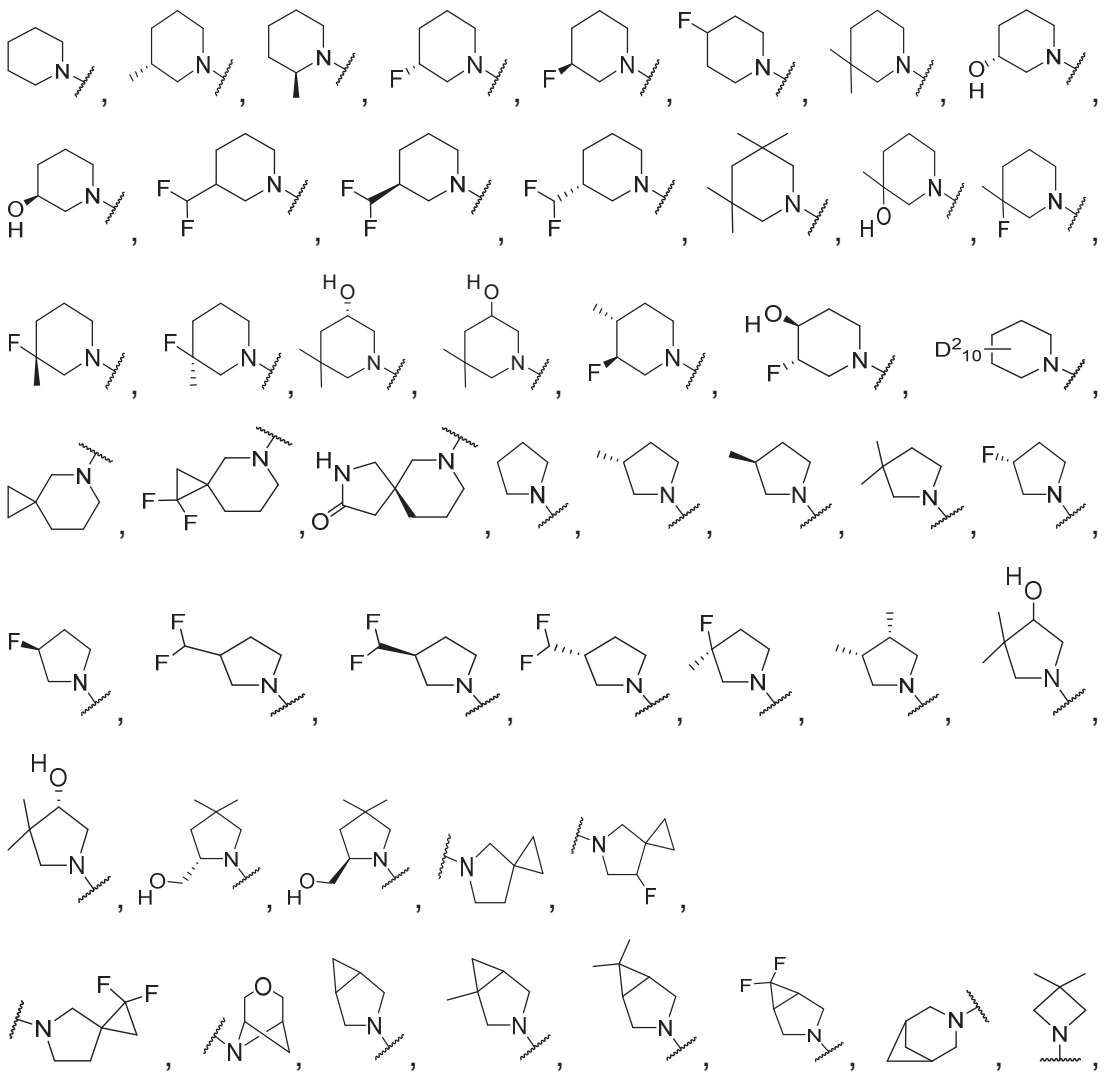
.

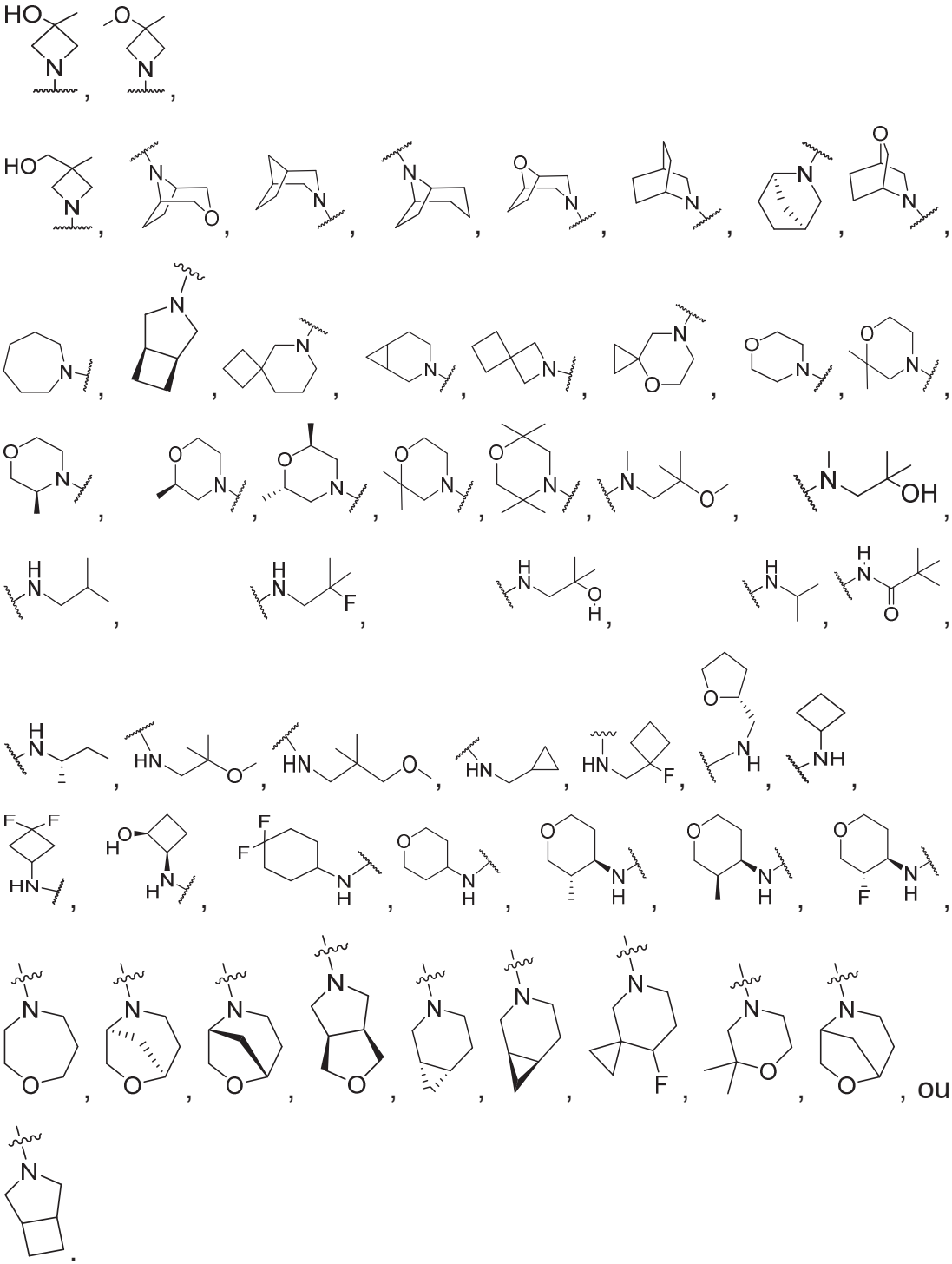
[00370] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é

selecionado do grupo que consiste em:

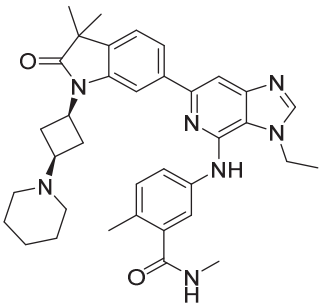
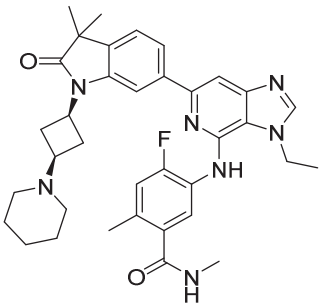
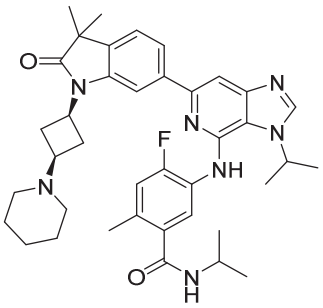
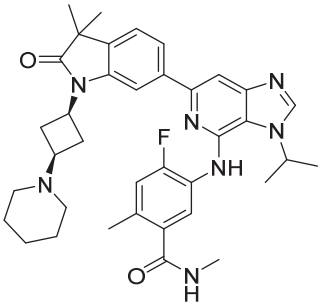
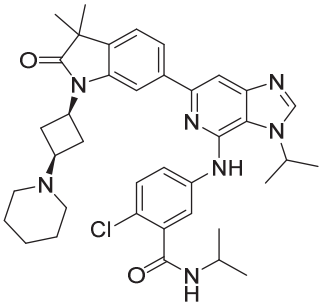
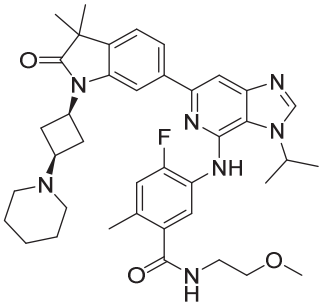
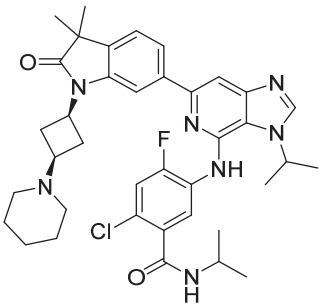
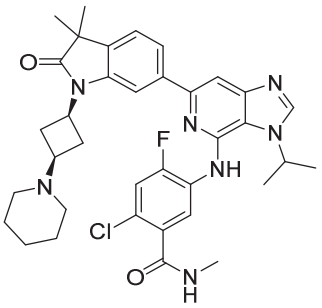
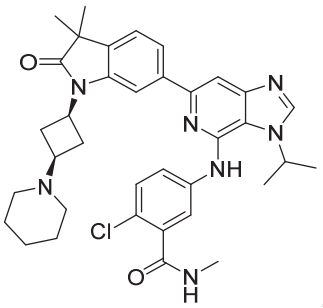
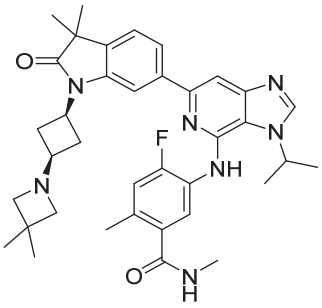
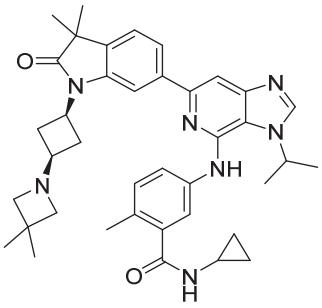
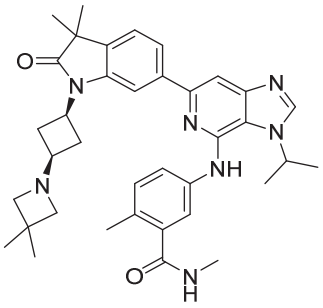
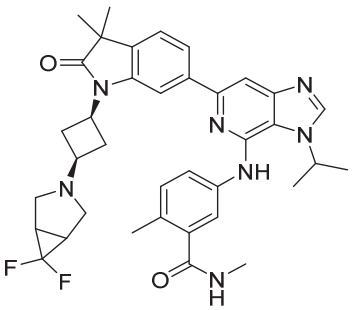
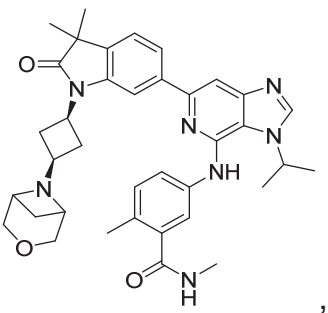
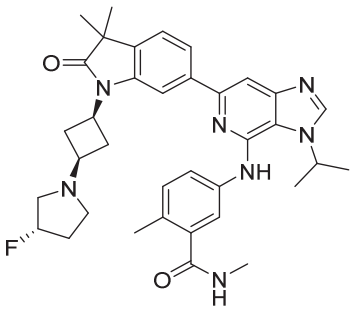


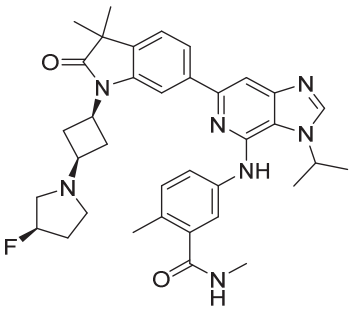
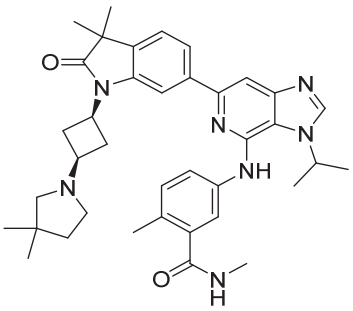
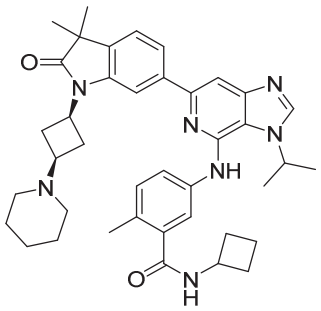
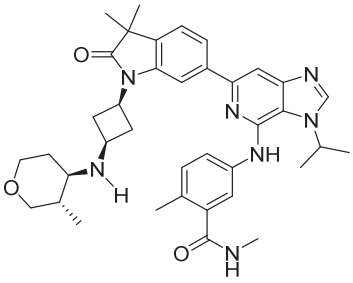
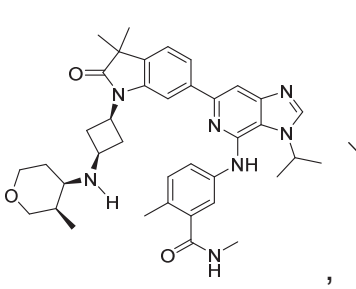
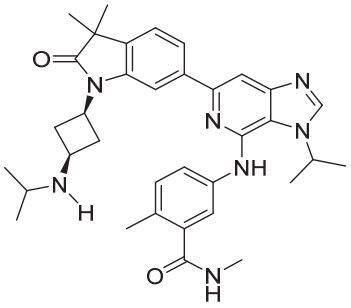
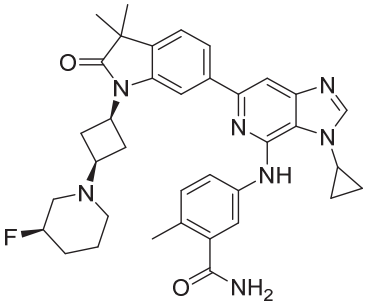
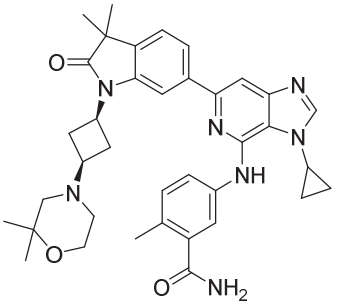
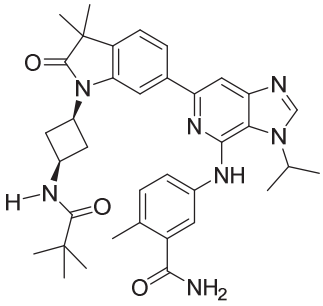
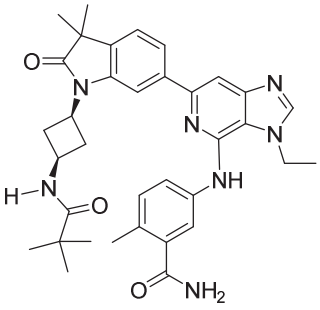
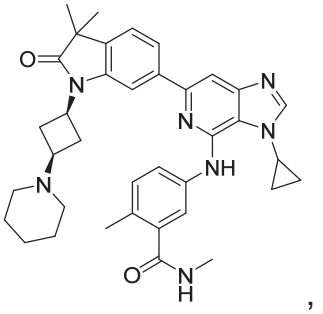
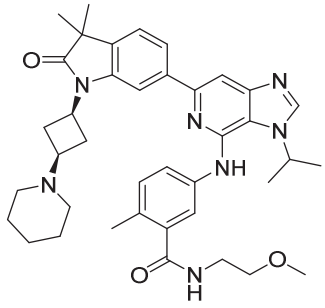
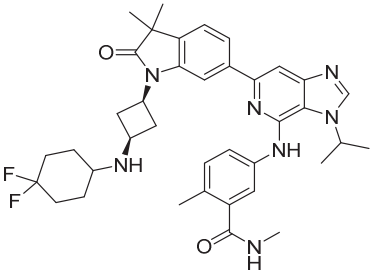
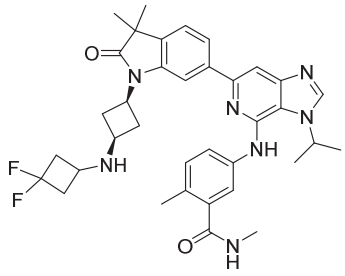
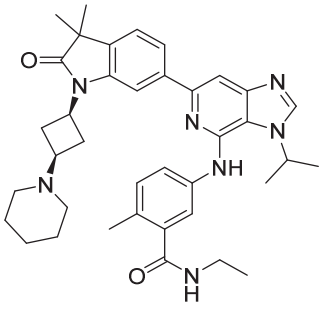
[00371] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, X é

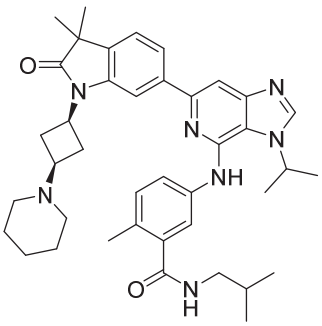
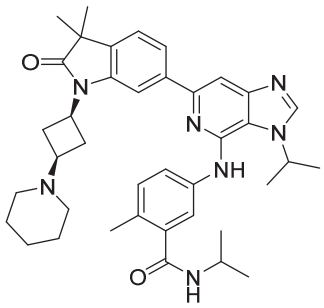
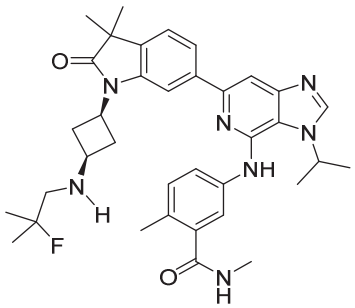
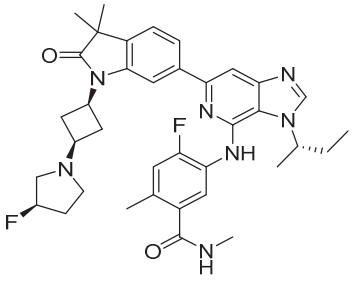
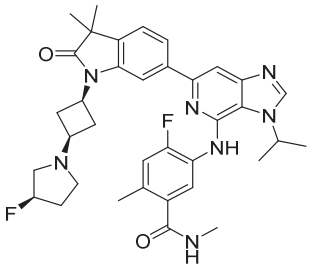
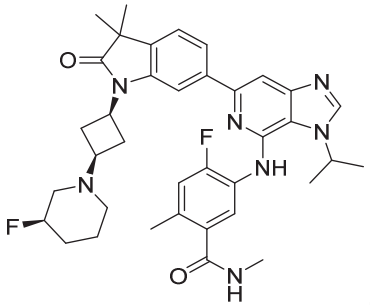
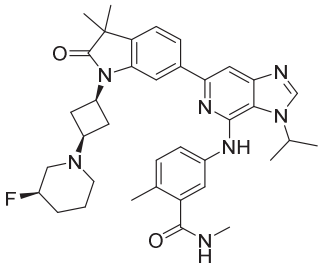
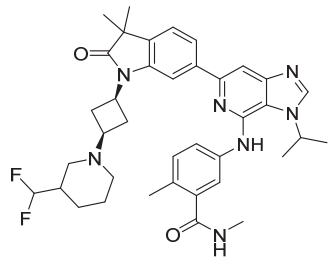
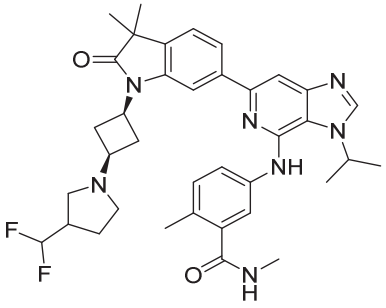
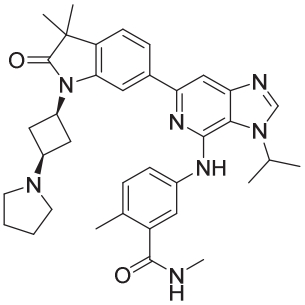
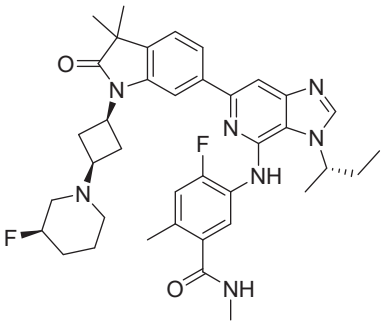
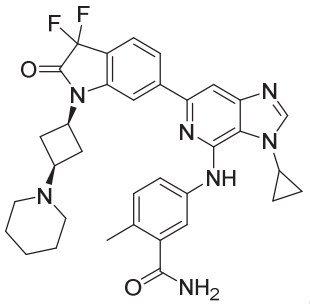
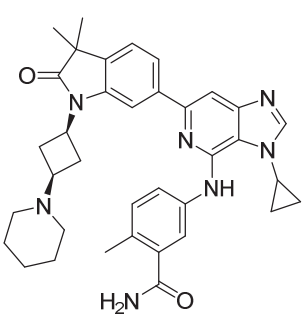
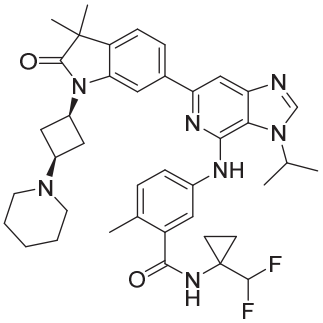
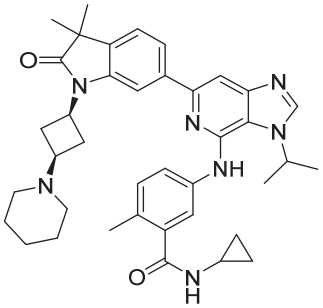


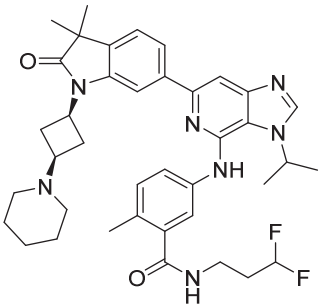
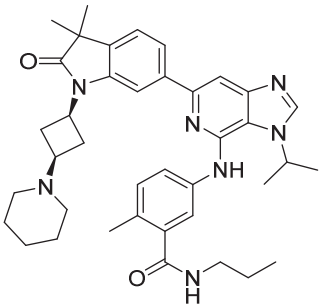
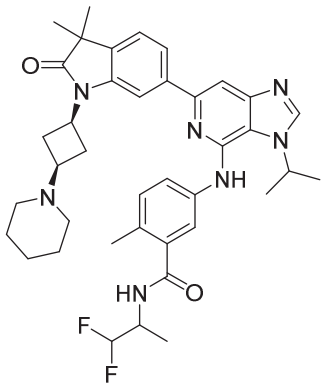
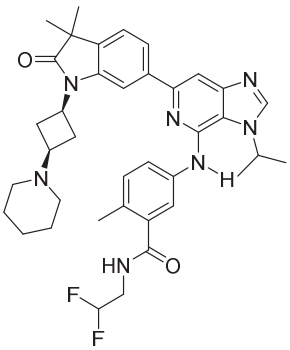
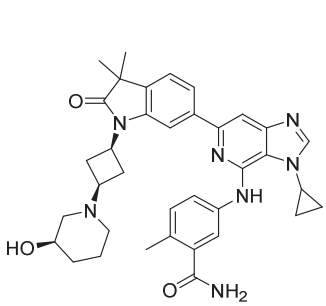
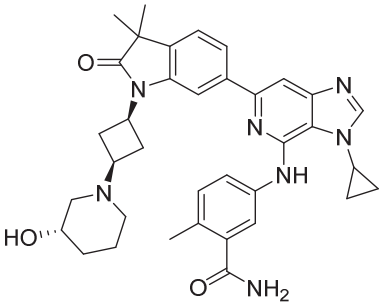
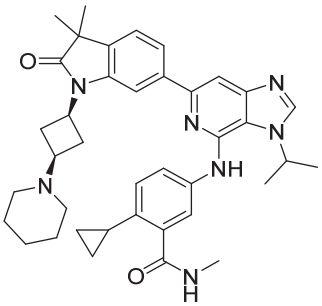
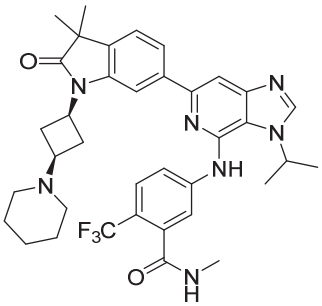
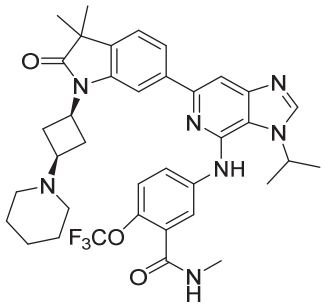
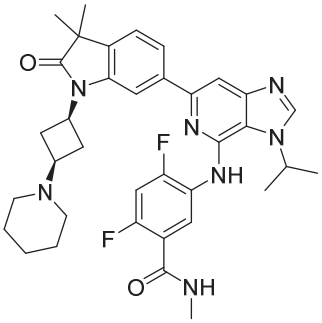
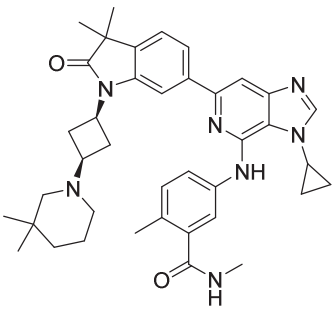
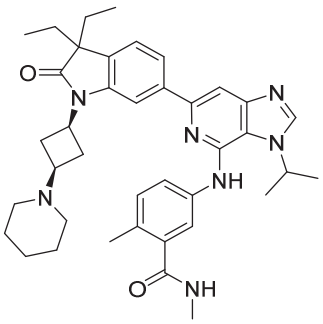
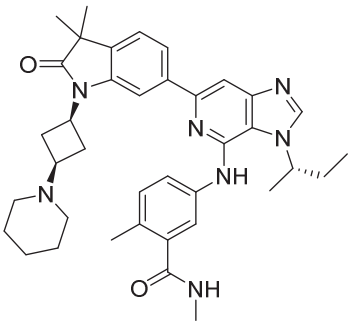
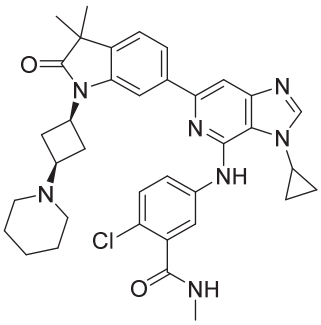
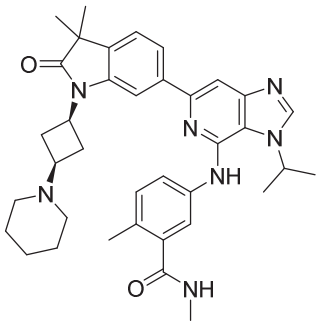


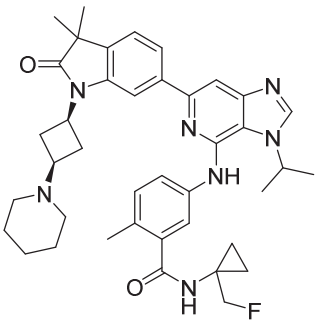
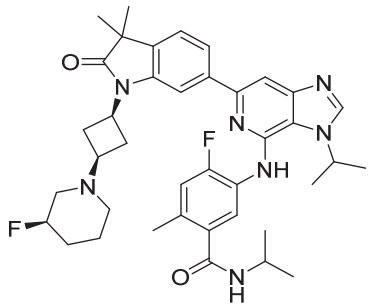
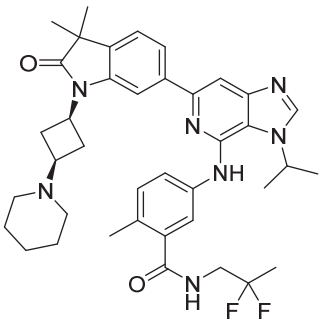
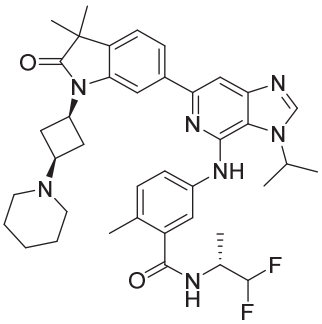
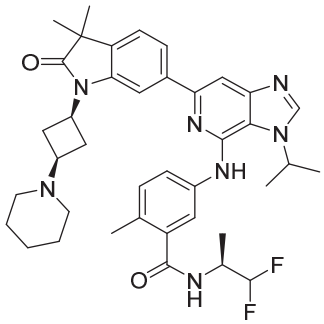
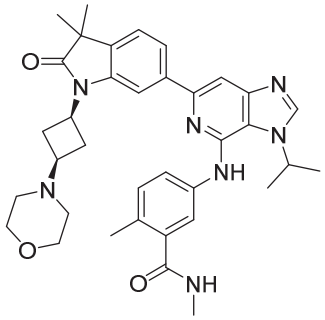
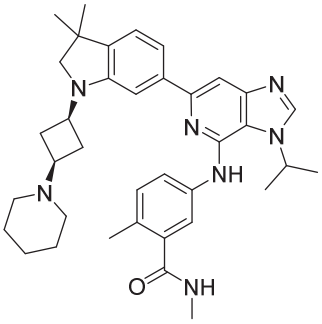
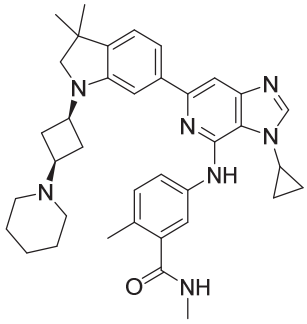
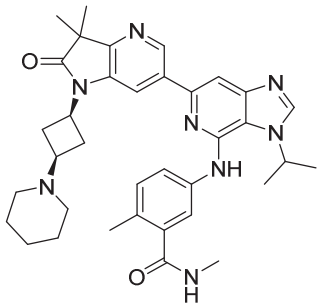
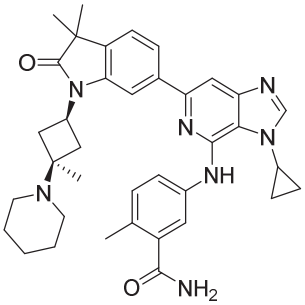
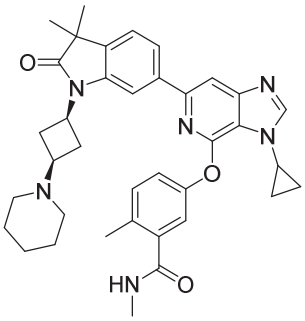
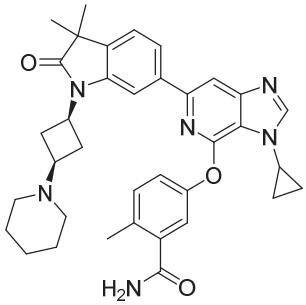
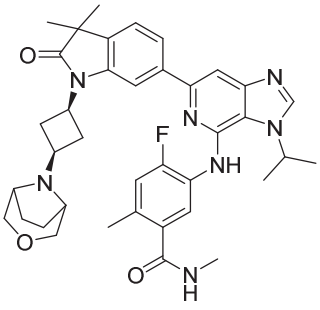
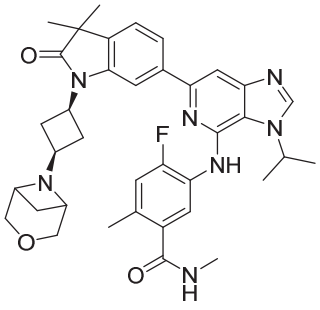
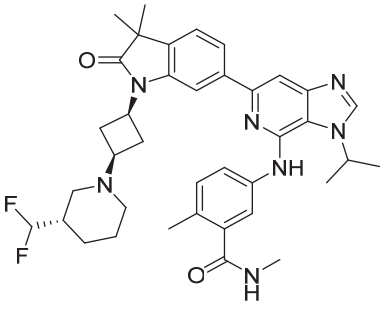
[00372] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, ou III, o composto é selecionado do grupo que consiste em:

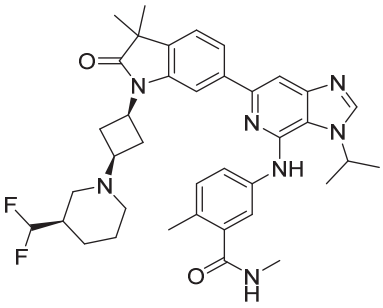
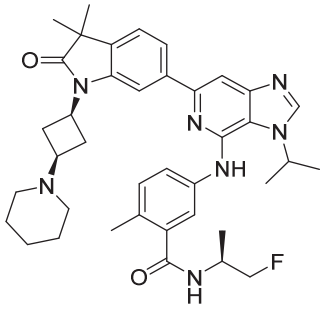
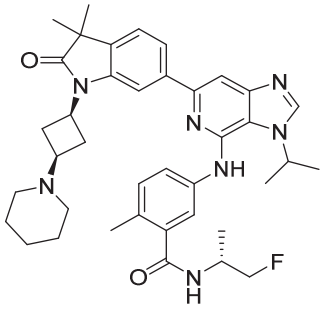
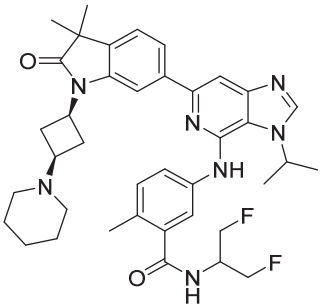
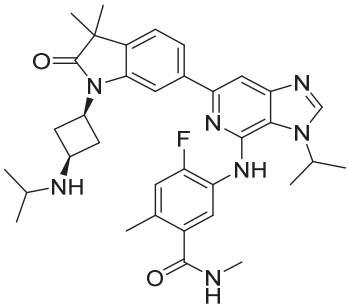
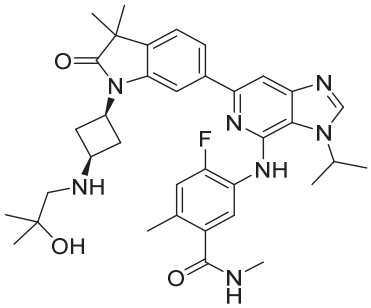
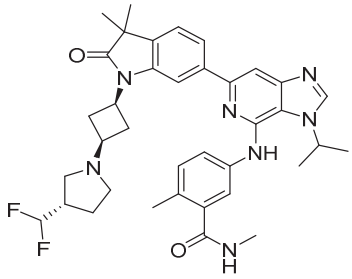
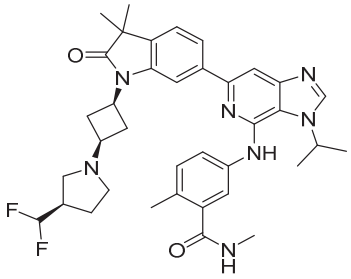
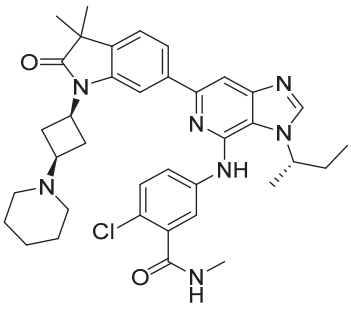
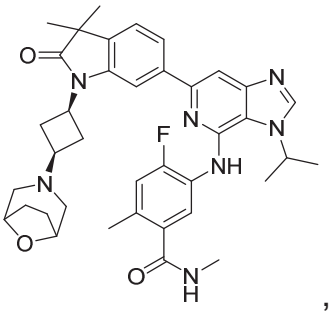
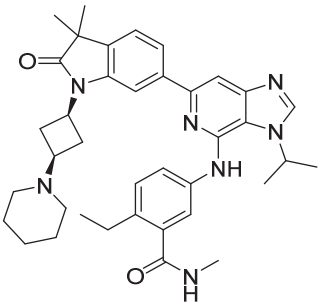
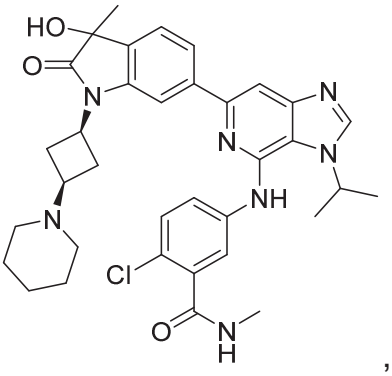

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

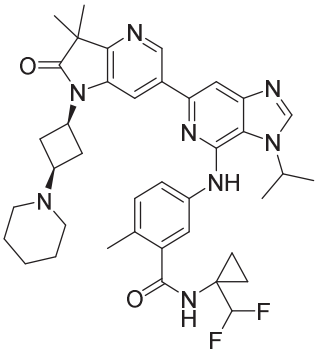
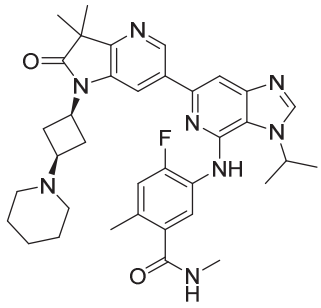
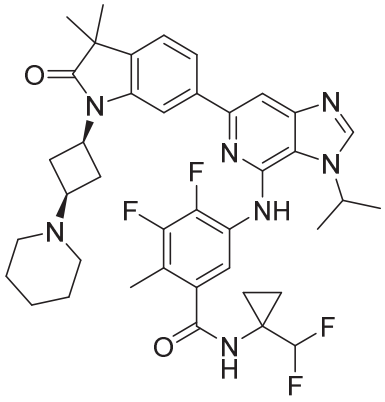
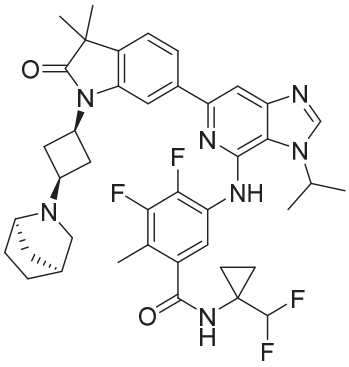
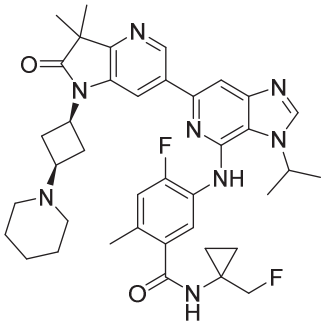
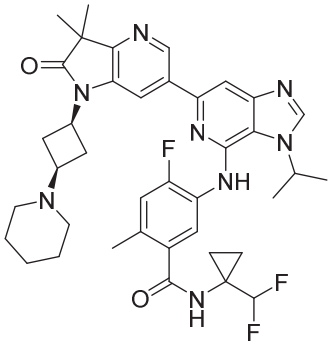
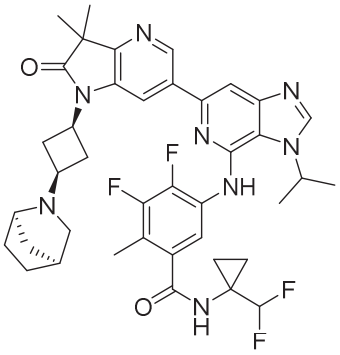
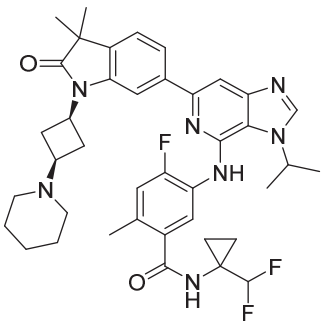
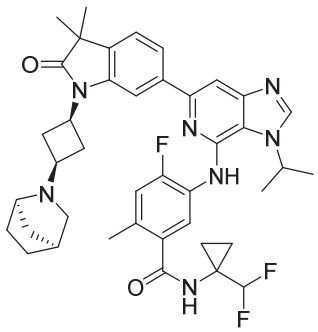

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

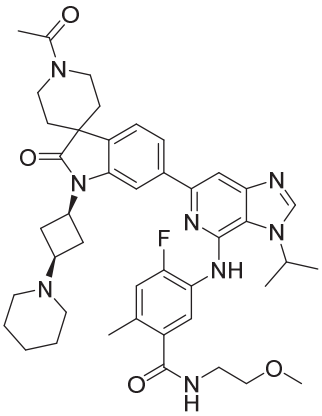
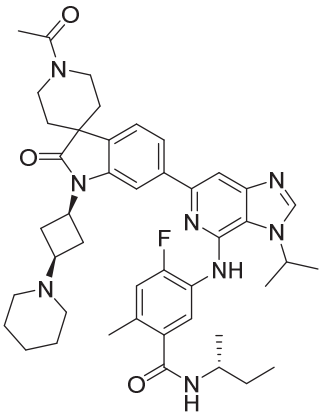
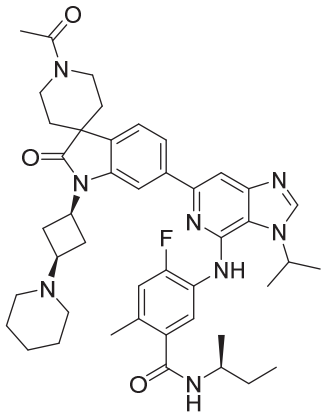

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

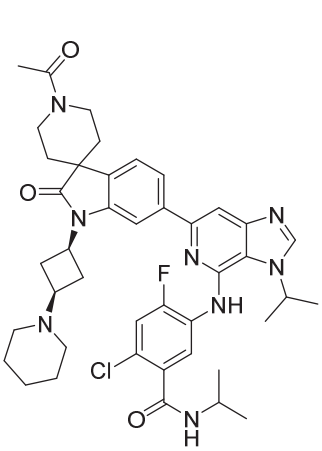
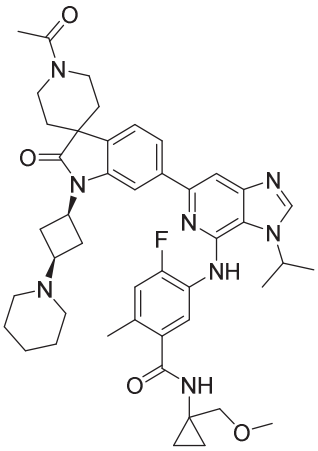
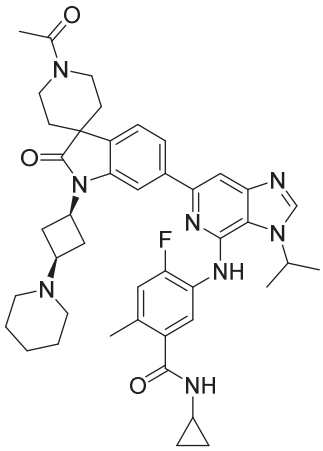
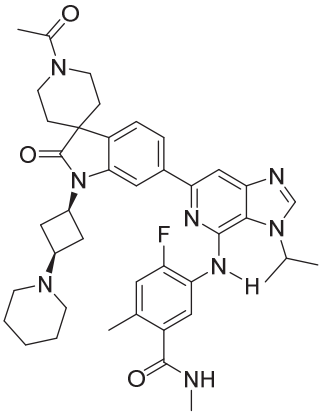
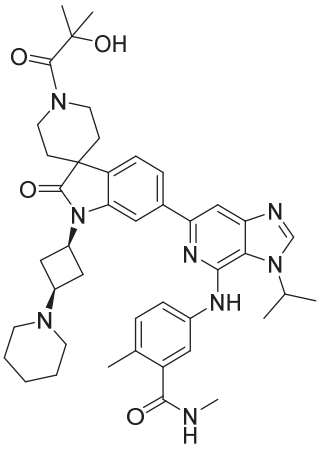
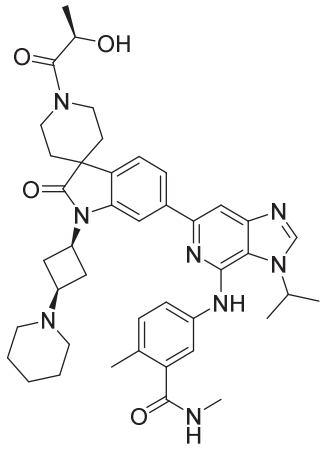
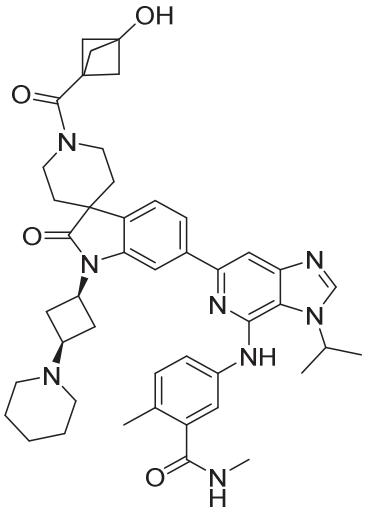
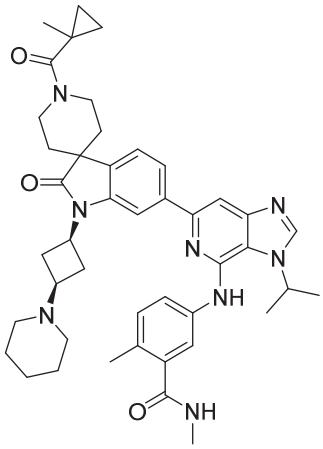
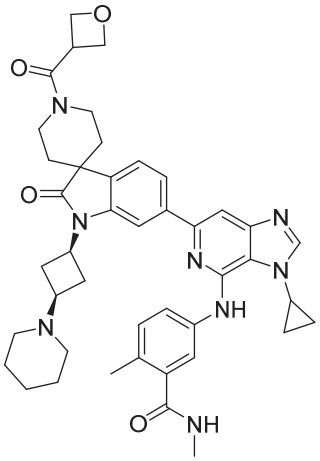
Petição 870210038879, de 29/04/2021, pág. 166/866

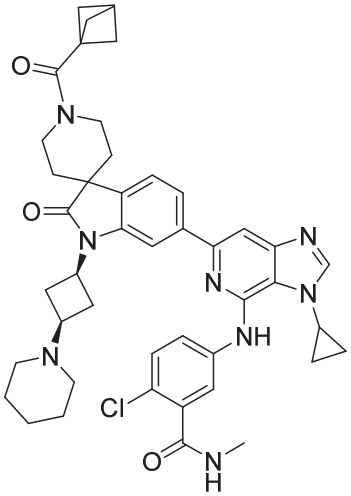
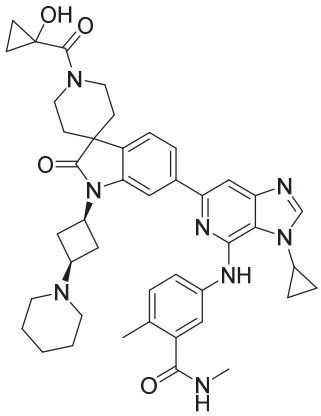
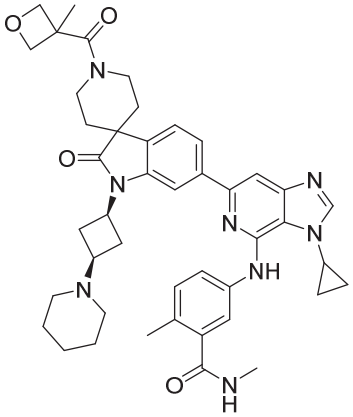
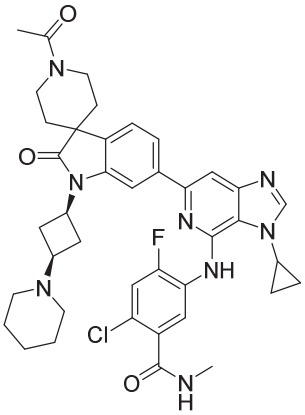
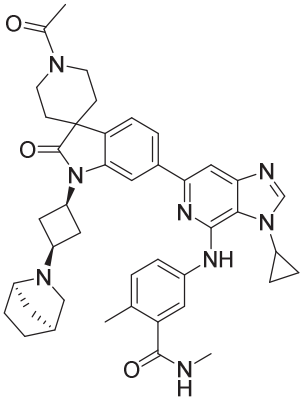
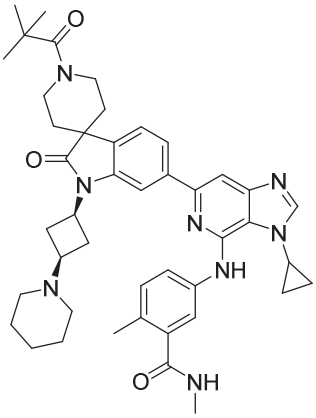
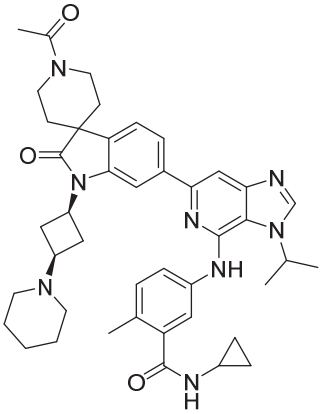
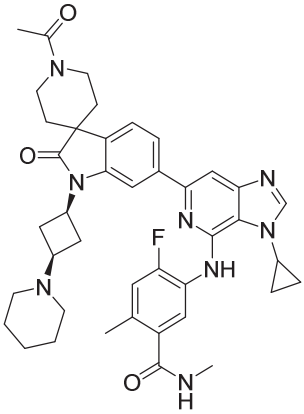
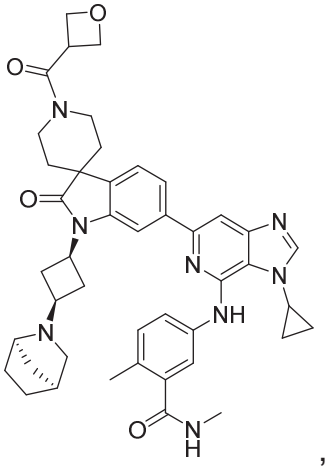

,

,

,

,

,

,

,

e

,

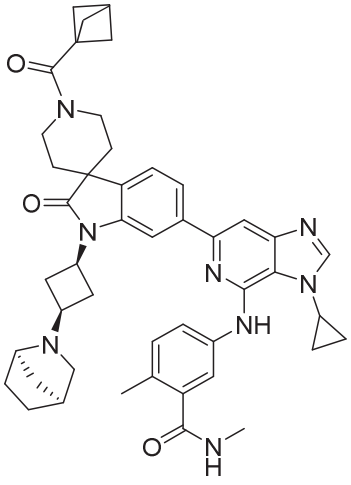
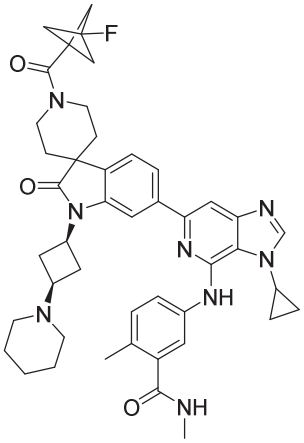
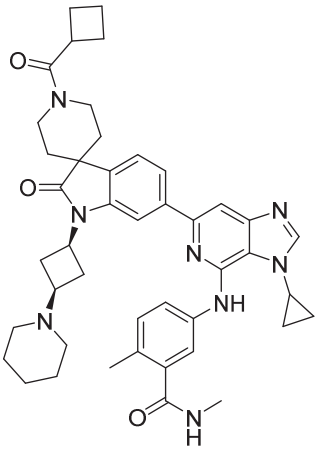
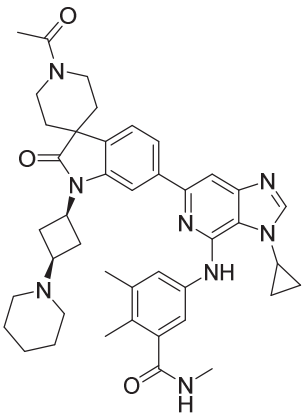
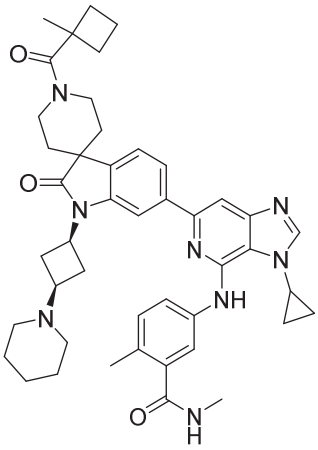
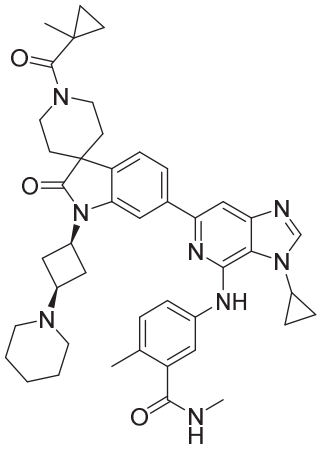
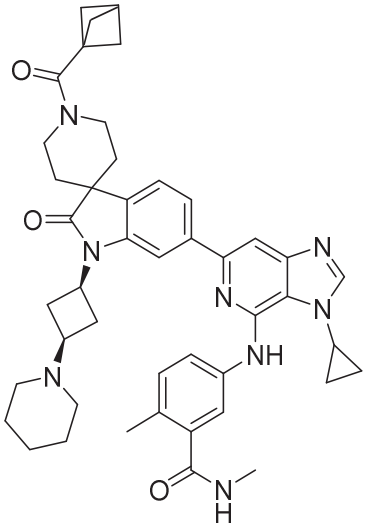
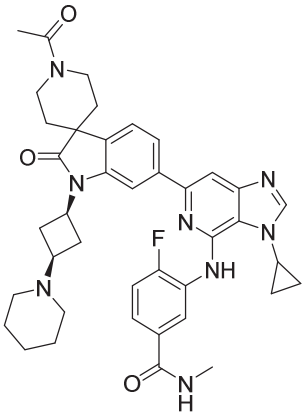
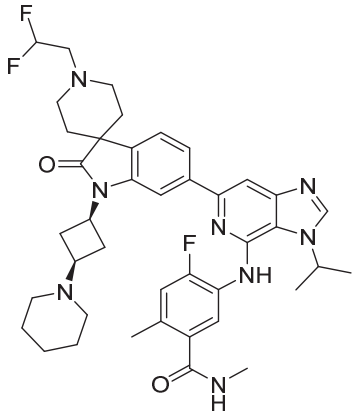
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

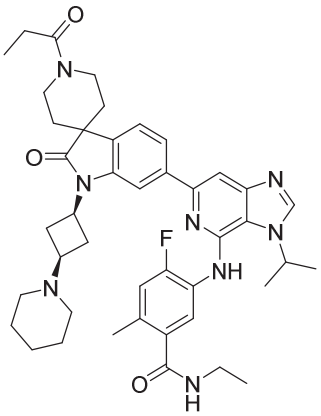
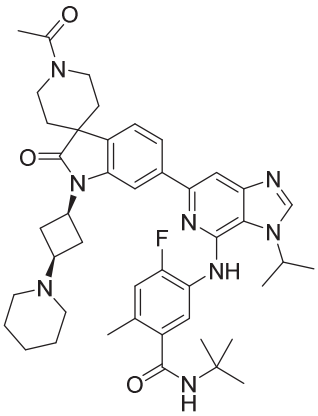
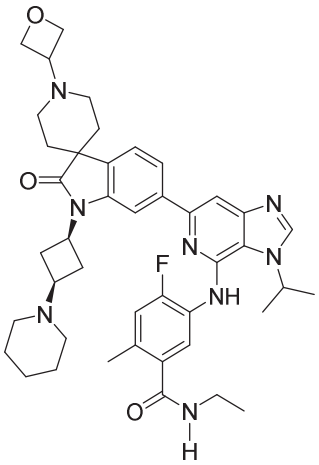
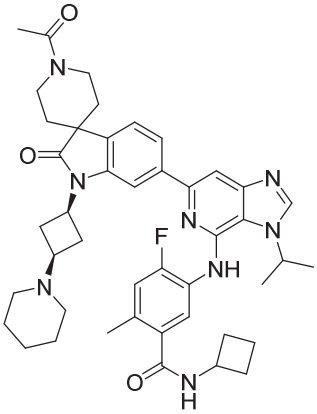
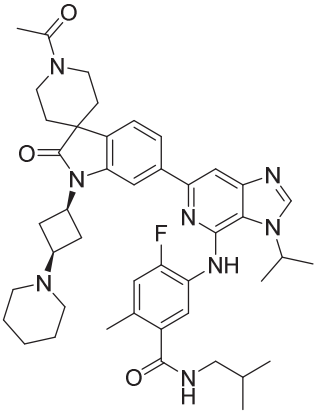
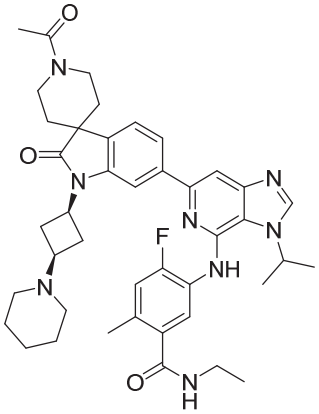
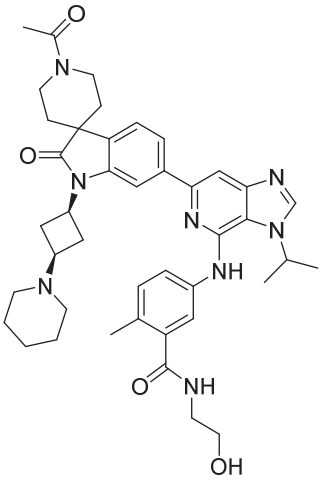
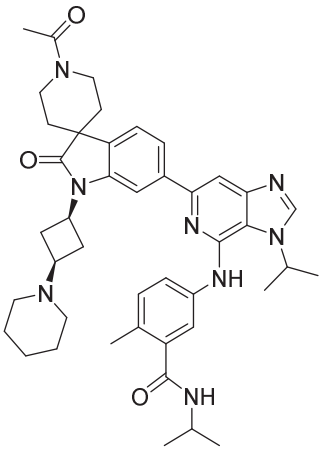
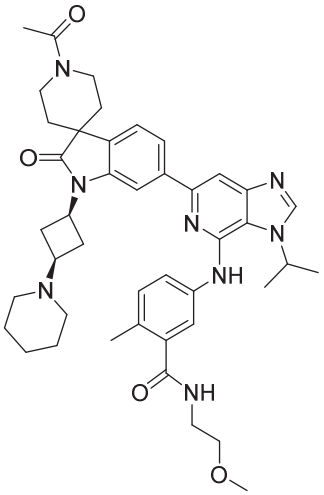
[00373] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, III, ou IV, o composto é selecionado do grupo que consiste em:

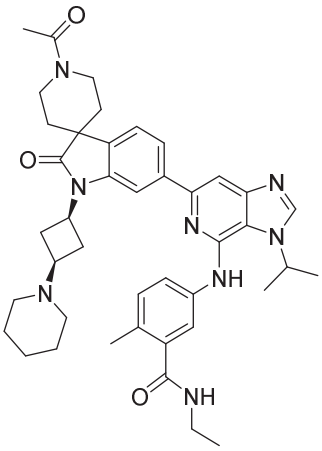
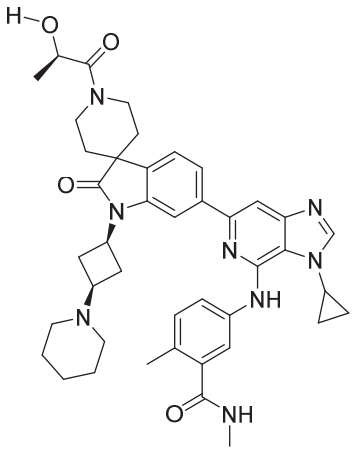
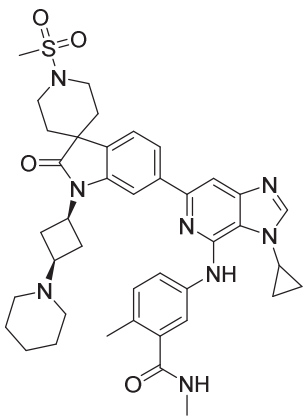
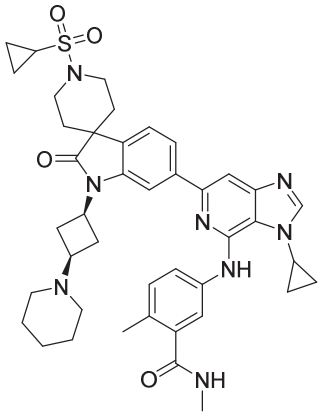
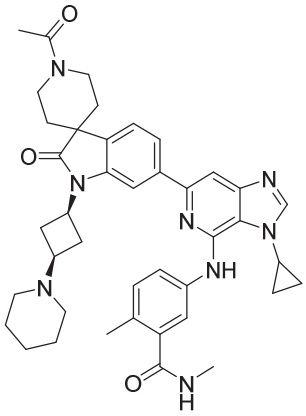
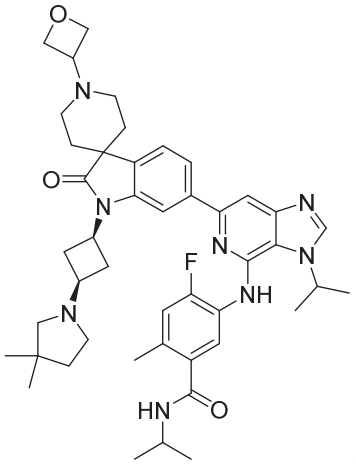
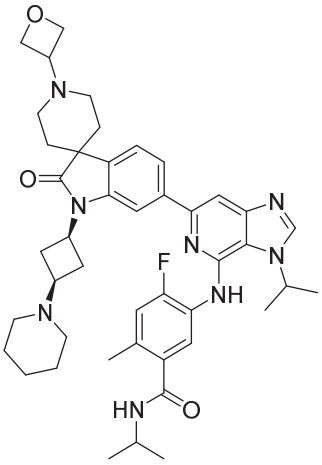
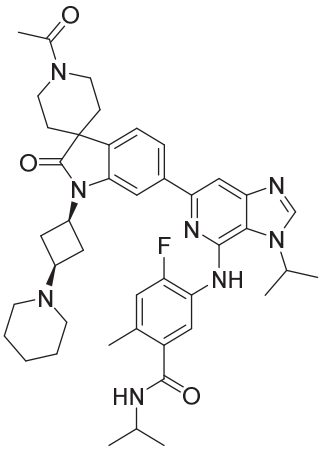
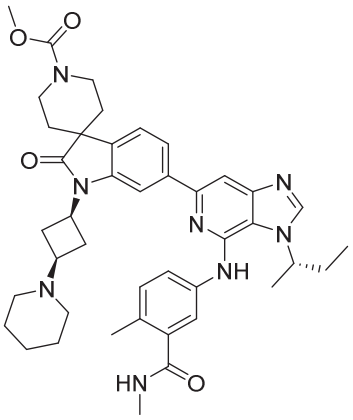

,

,

,

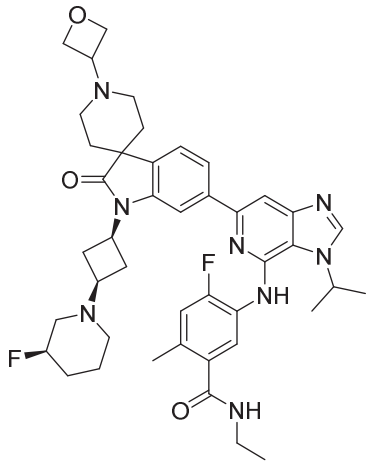
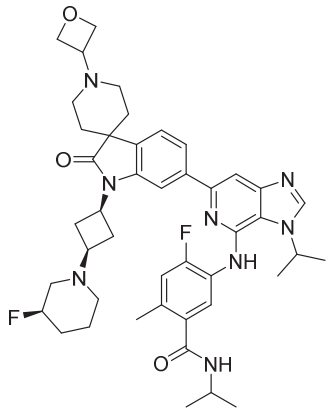
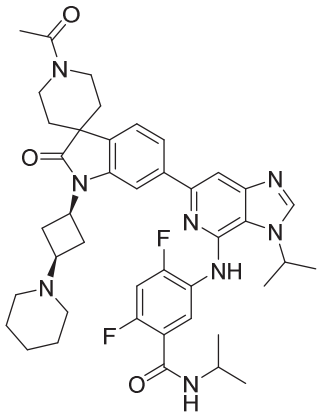
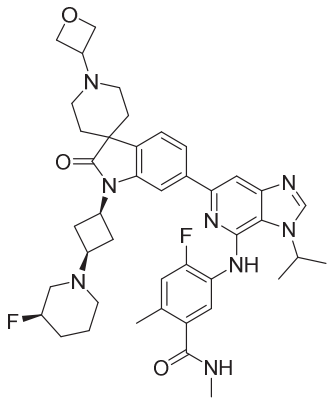
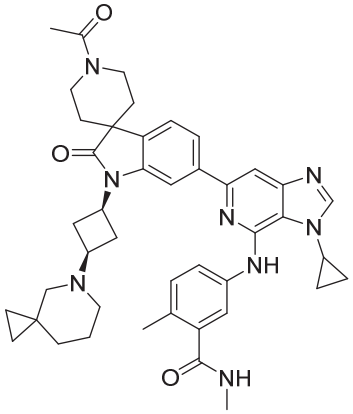
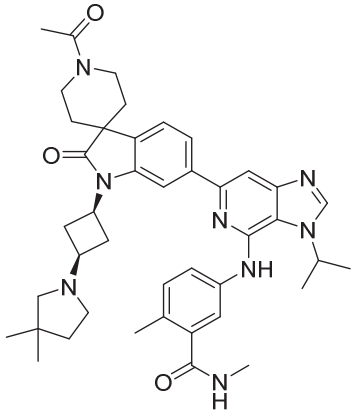
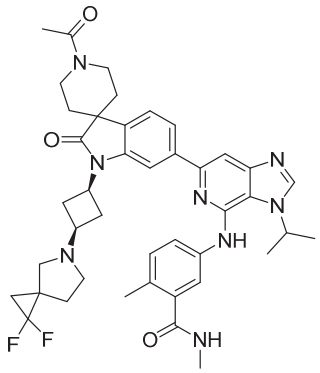
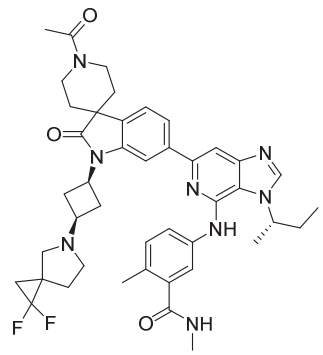
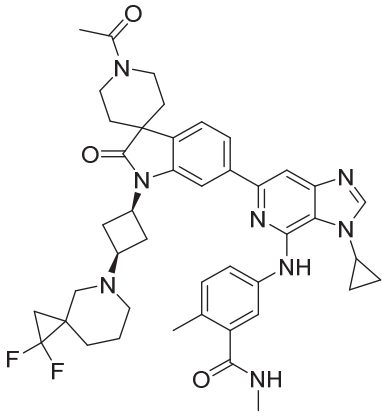
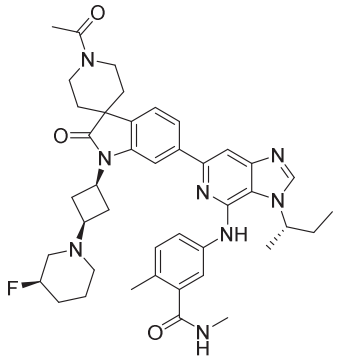
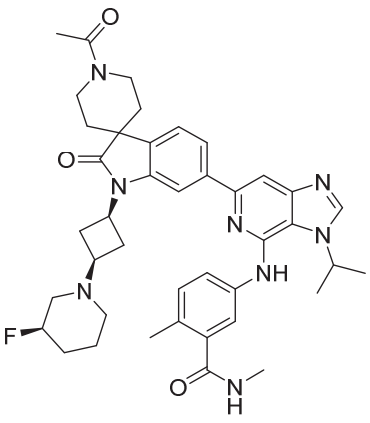
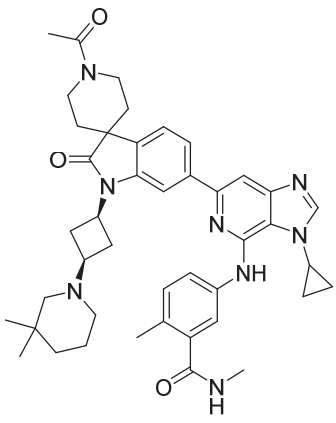

,

,

,

,

,

,

,

,

,

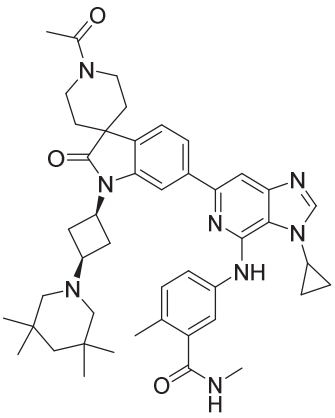
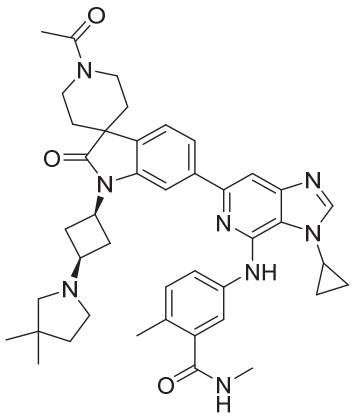
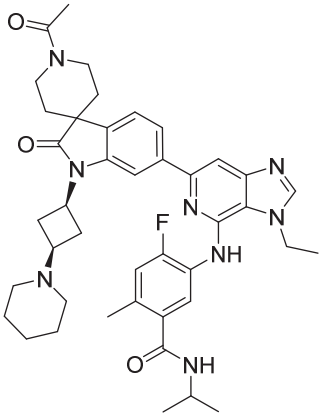
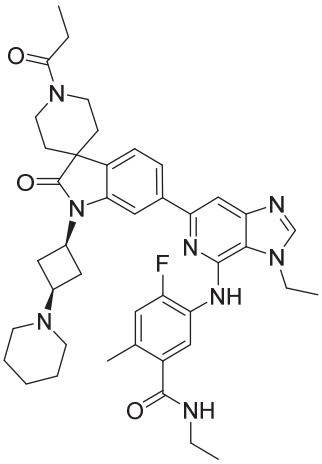
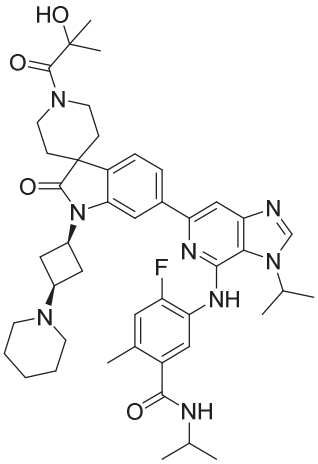
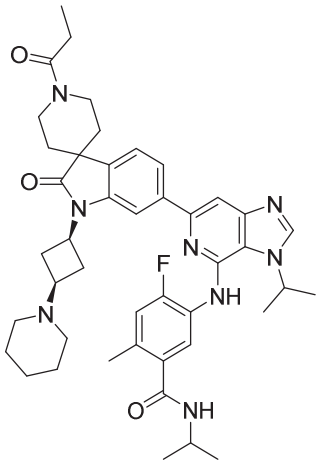
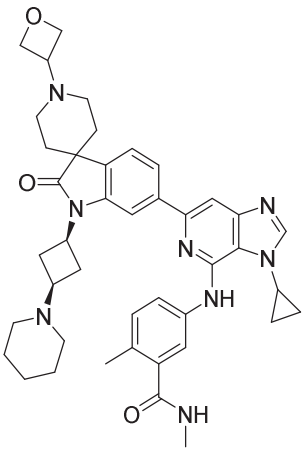
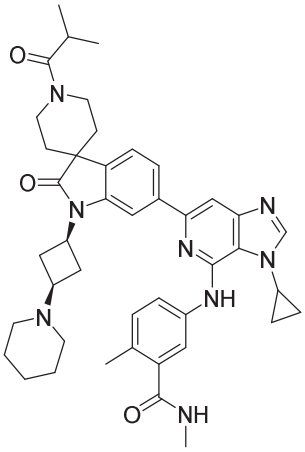
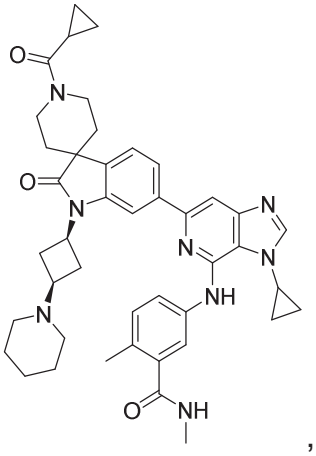

,

,

,

,

,

,

,

,

,

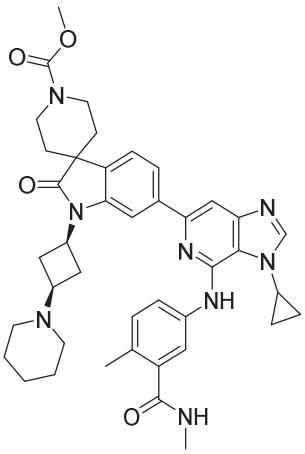
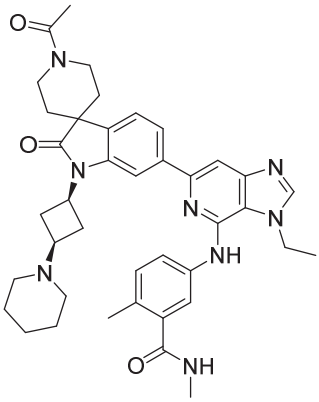
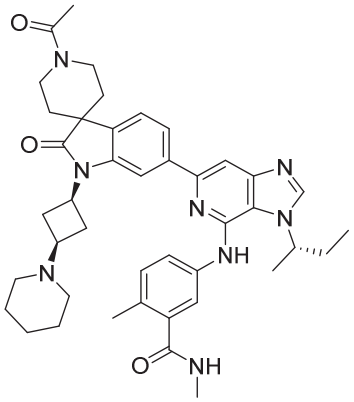
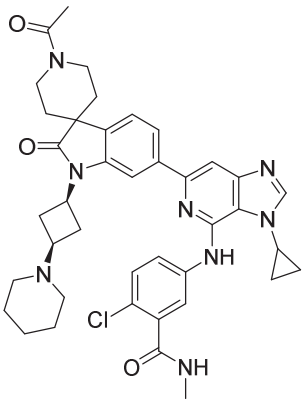
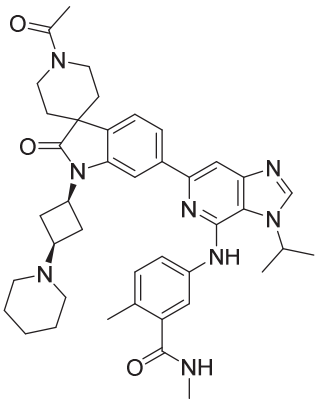
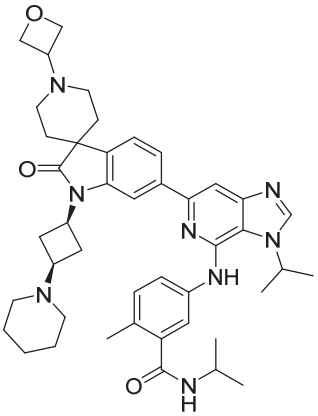
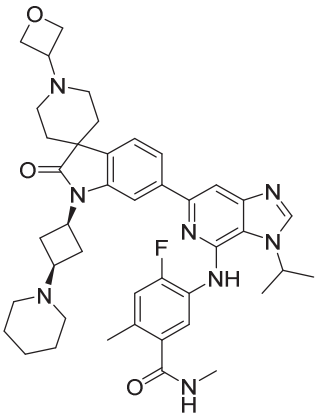
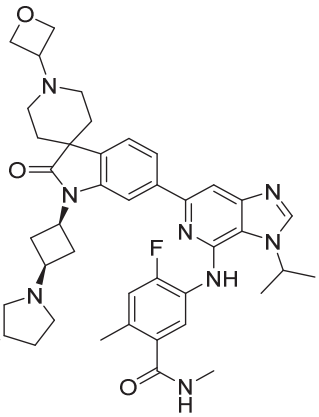
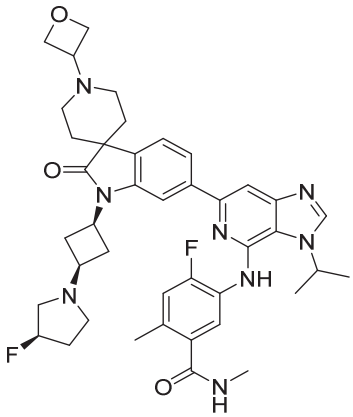
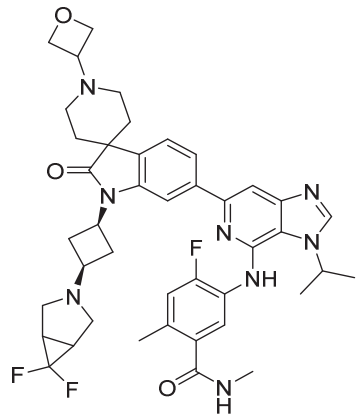
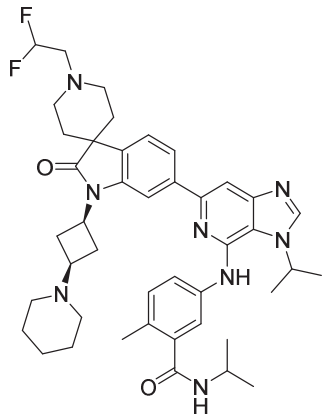

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

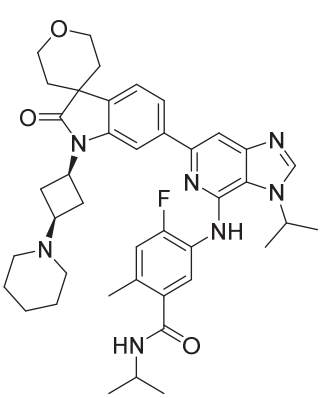
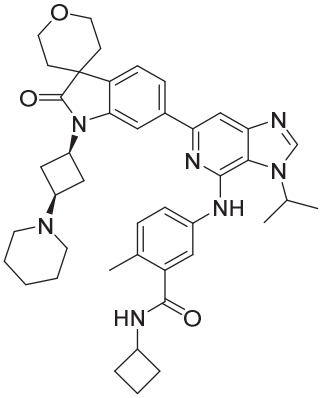
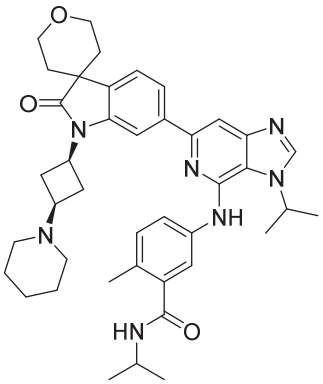

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

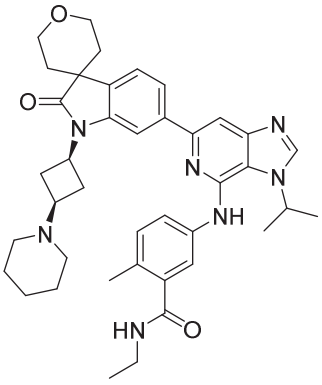
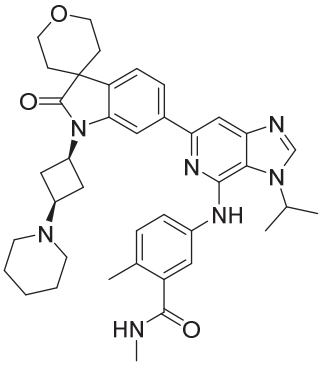
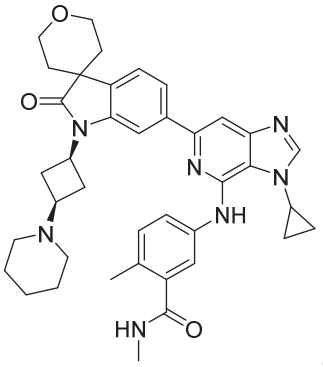

,

,

,

,

,

,

,

,

,

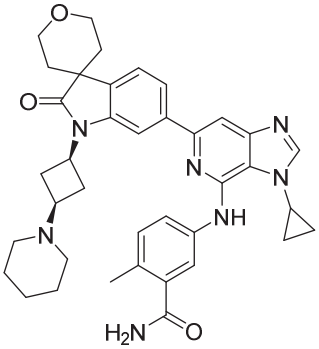
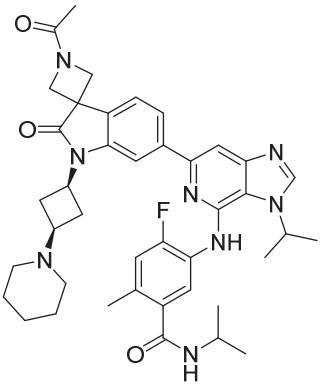
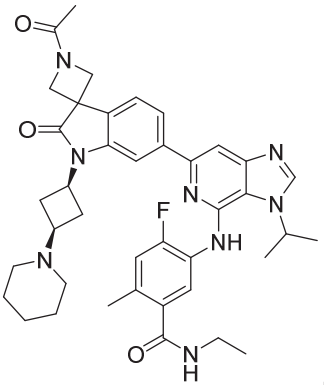

,

,

,

,

,

,

,

,

,

e

,

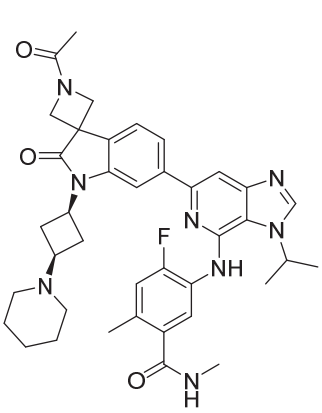
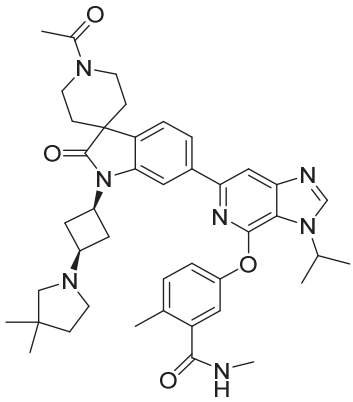
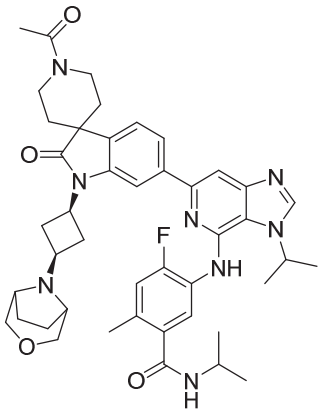
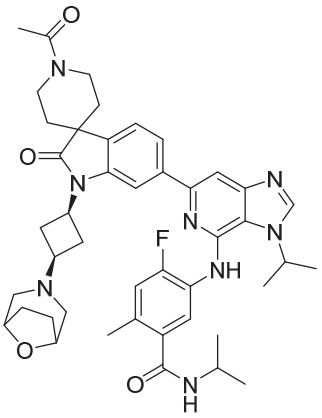
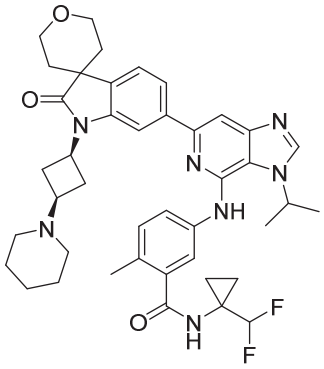
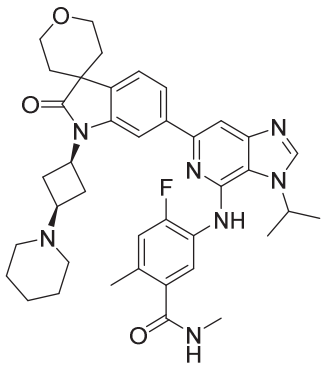
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00374] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, III, ou IV, o composto é selecionado do grupo que consiste em:


,

,

,

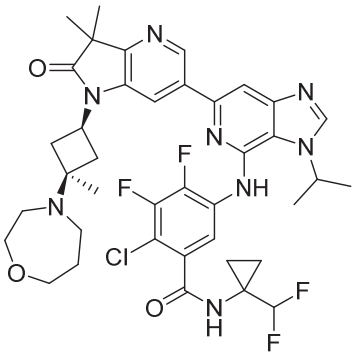
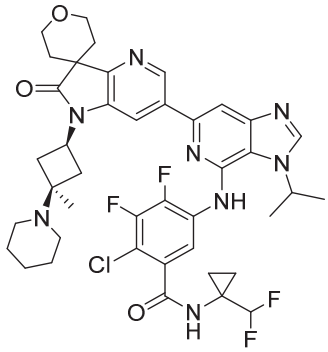
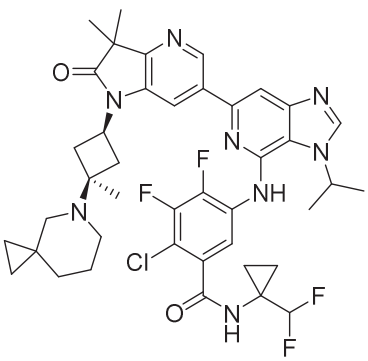
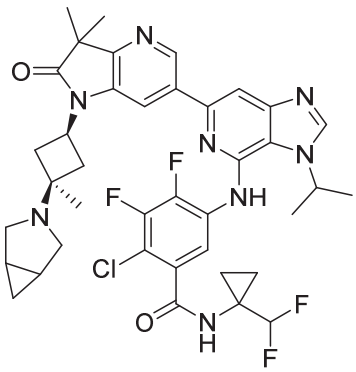

,

,

,

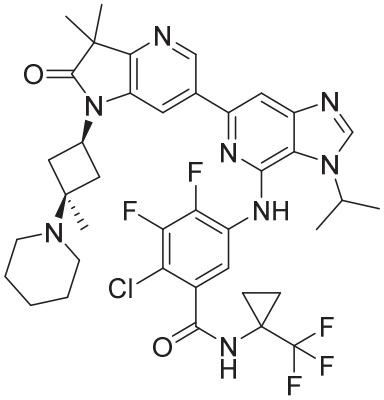
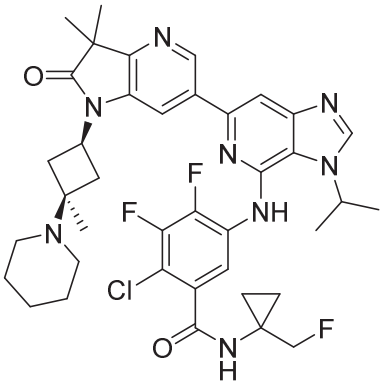
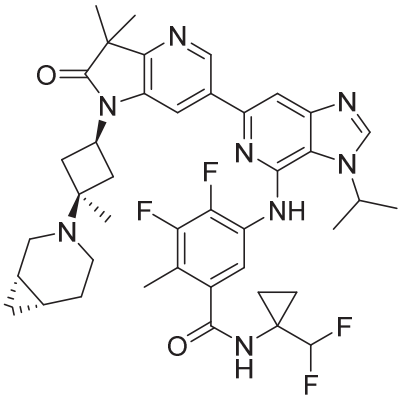
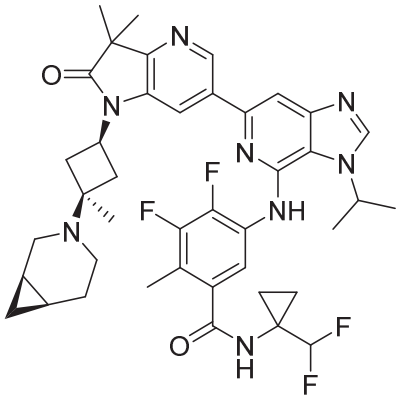
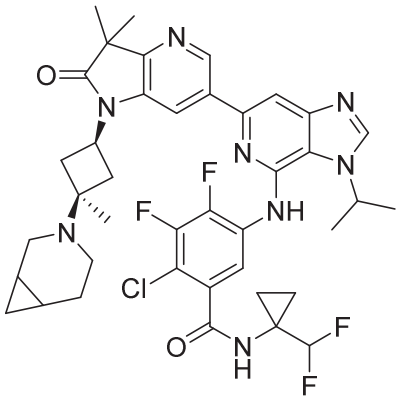
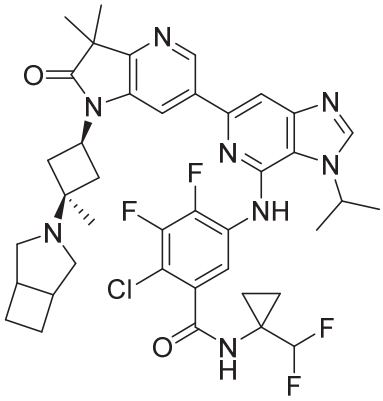
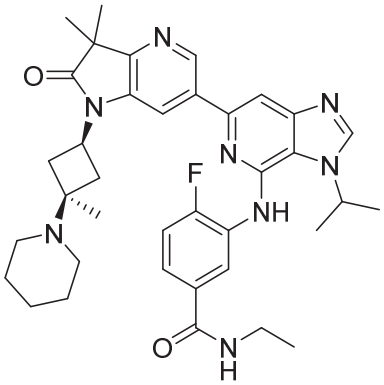
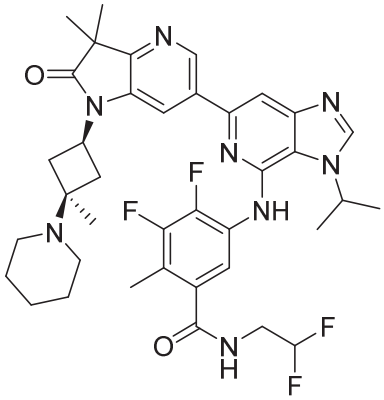

,

,

,

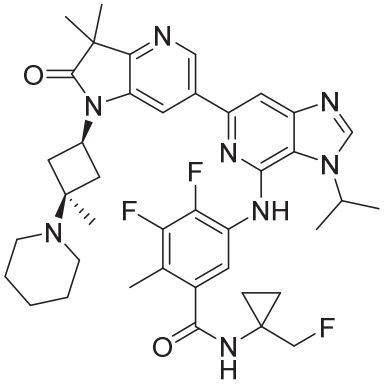
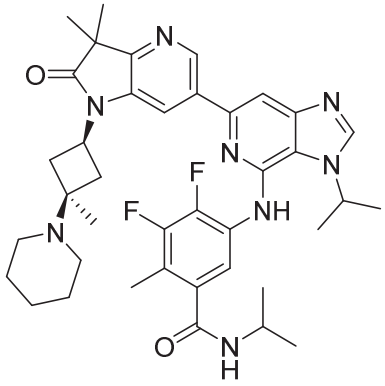
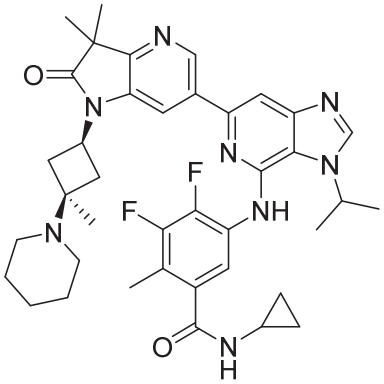
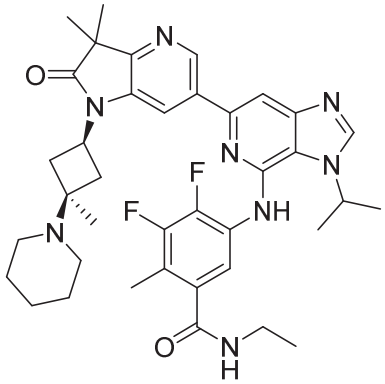
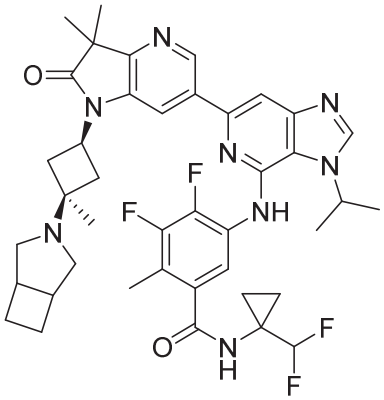
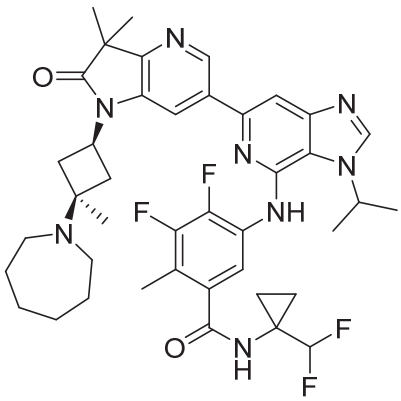
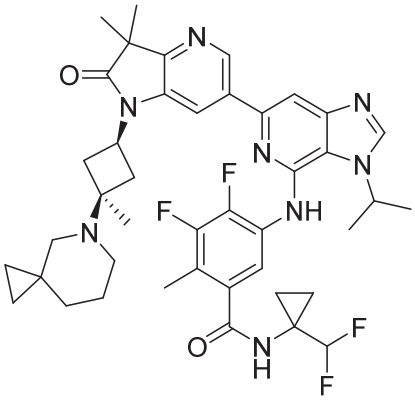
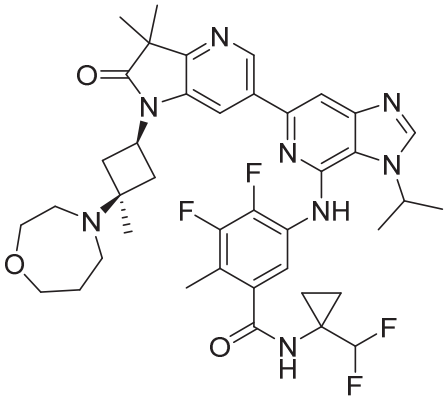

,

,

,

,

e

,

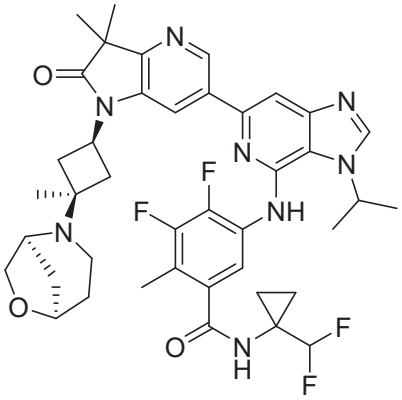
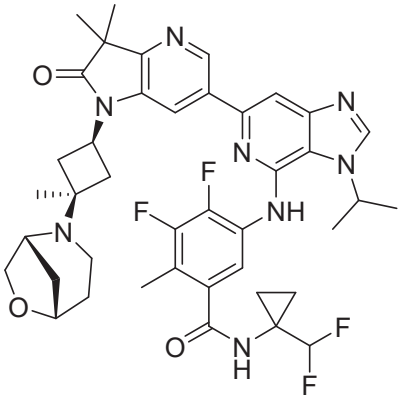
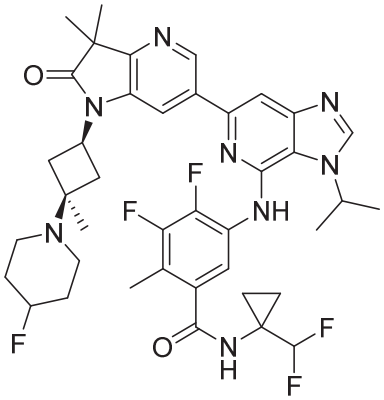
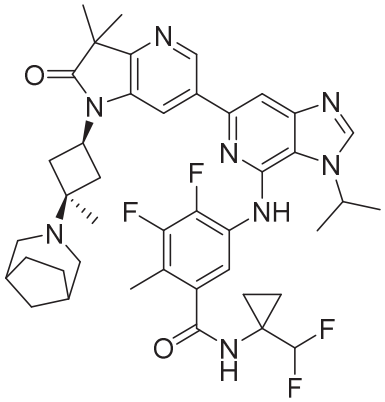
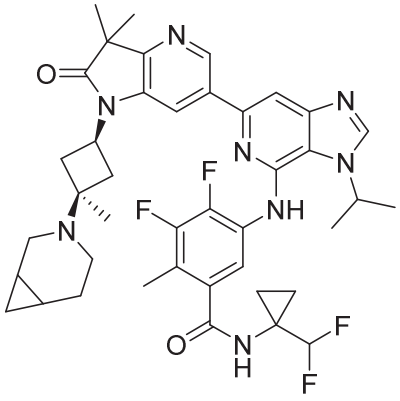
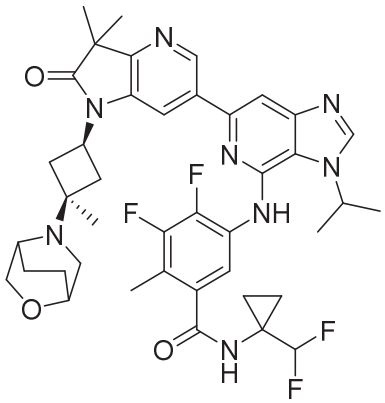
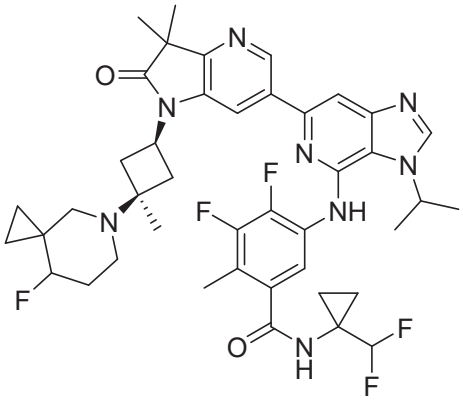
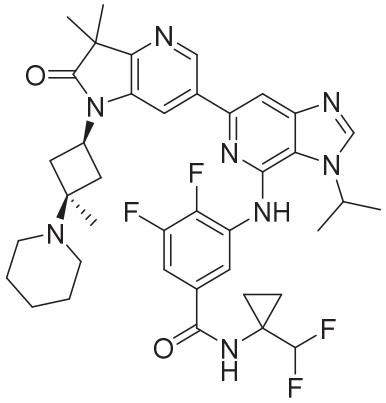
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

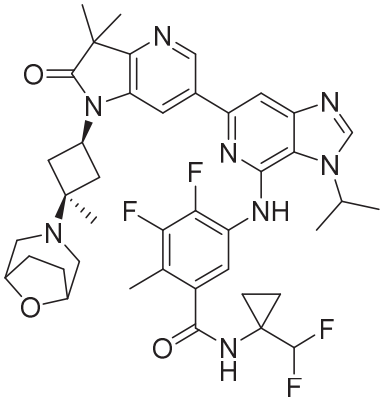
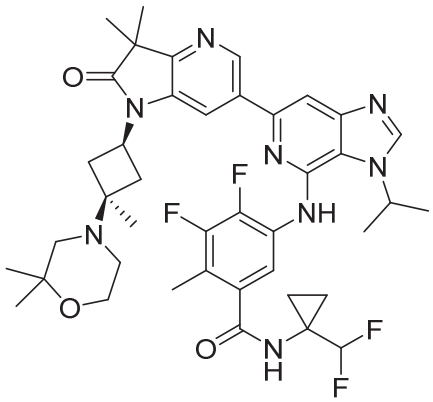
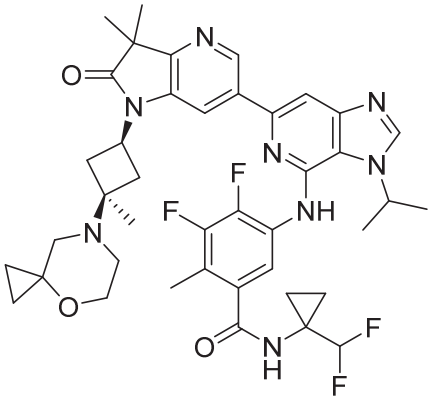
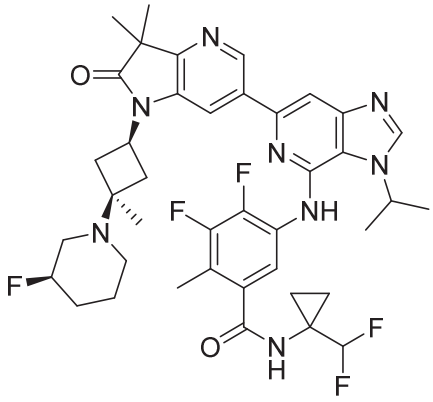
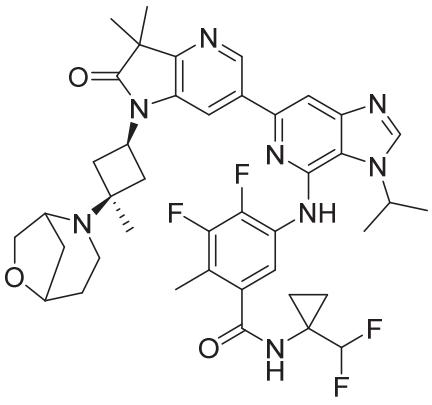
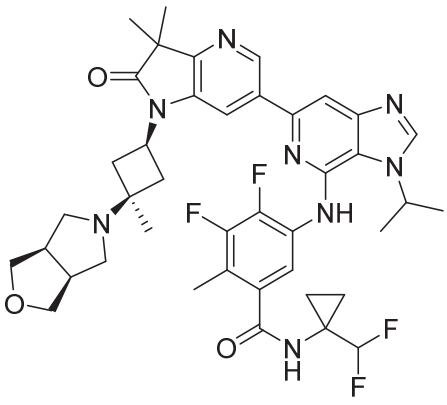
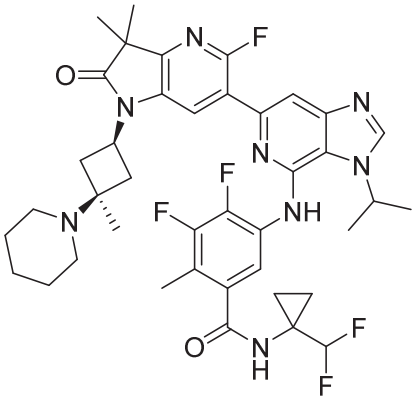
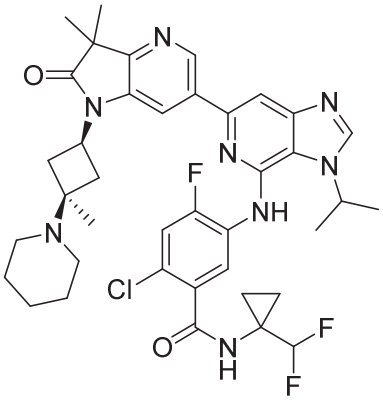
[00375] Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, ou IIIa, o composto é:

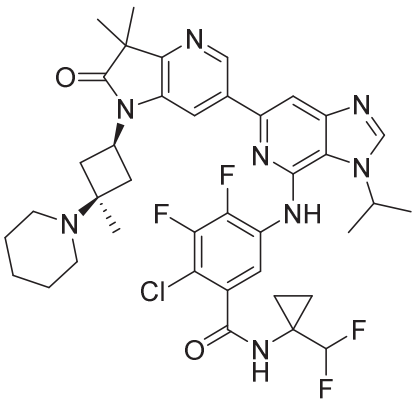
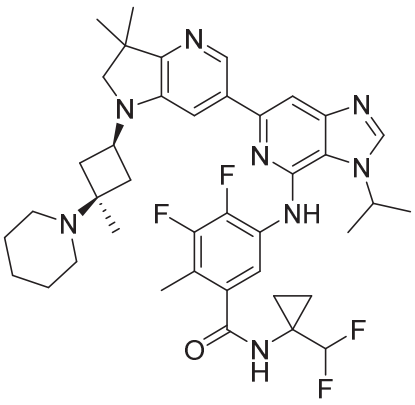
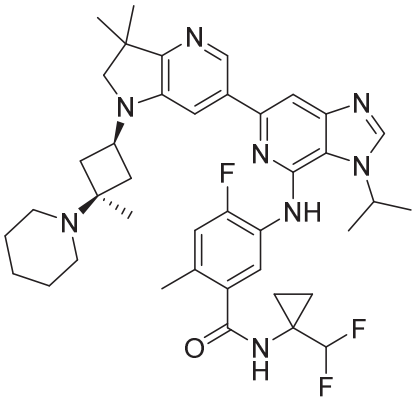
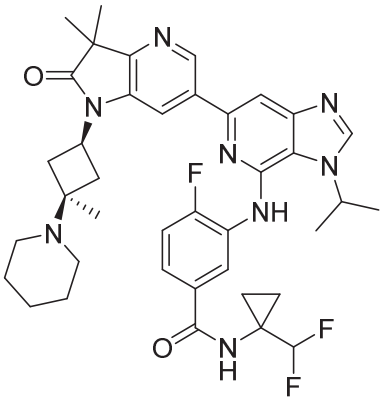
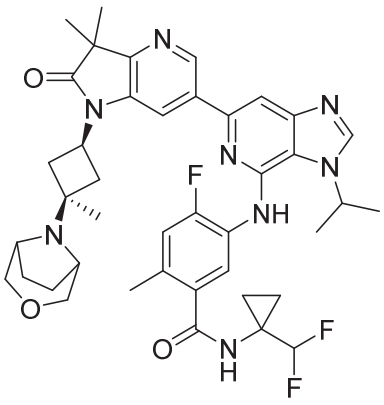
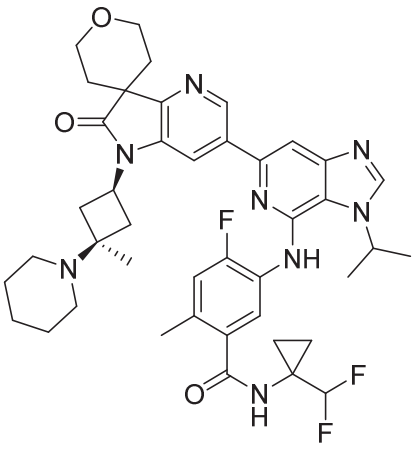
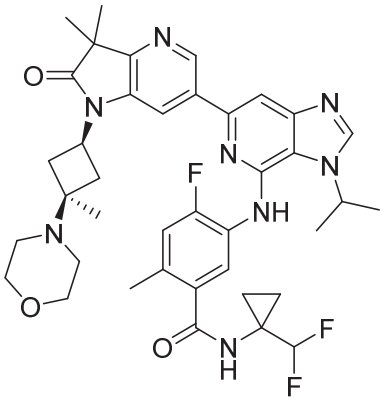
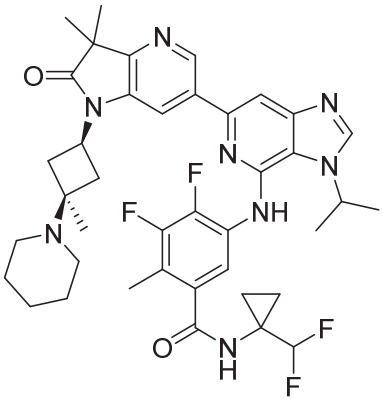

,

,

,

,

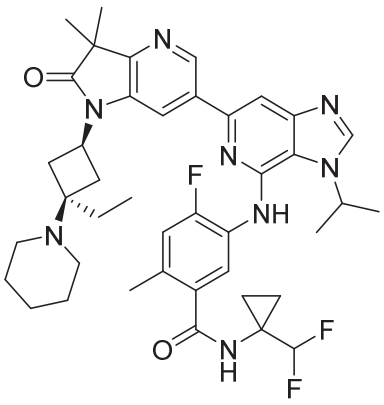
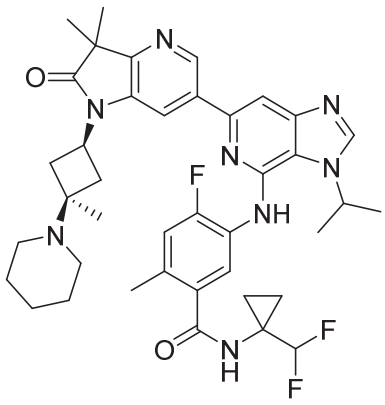
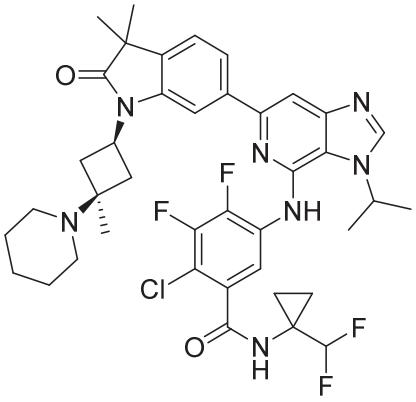
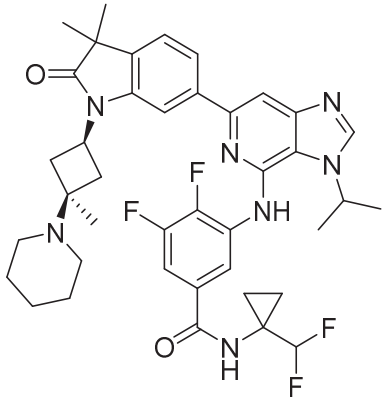
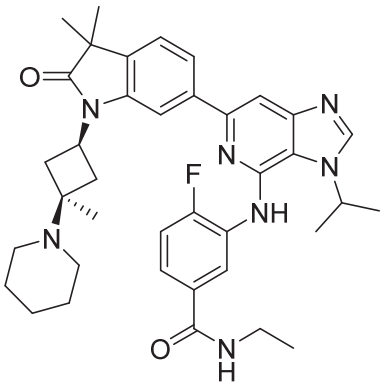
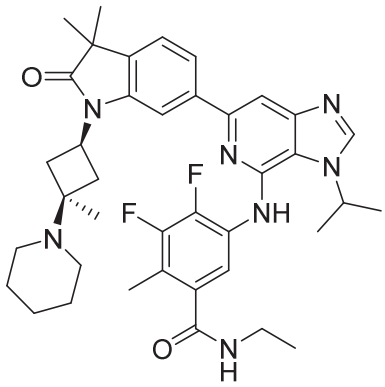
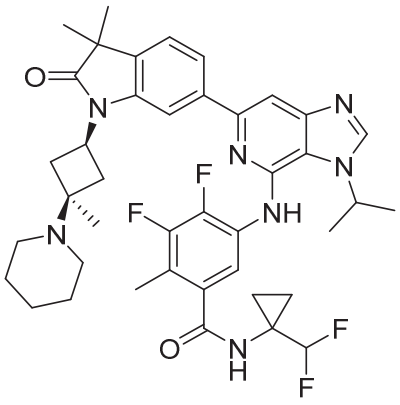
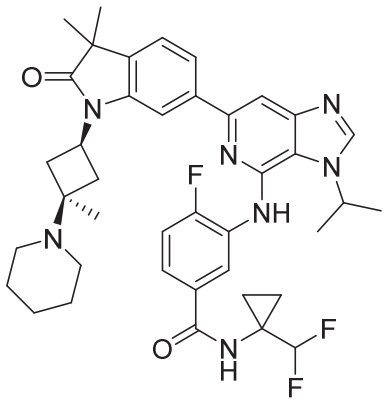

,

,

,

,

,

,

,

,

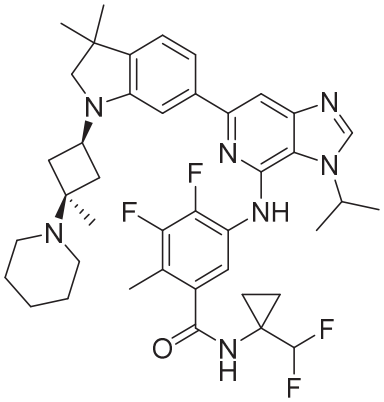
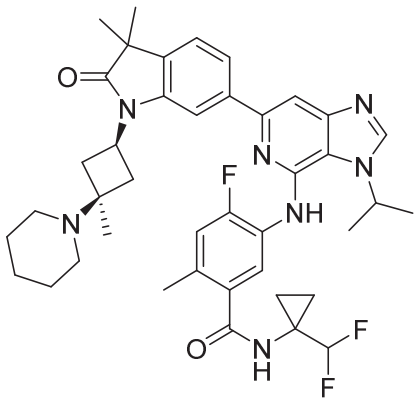
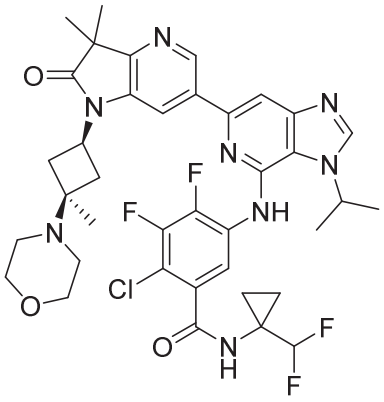
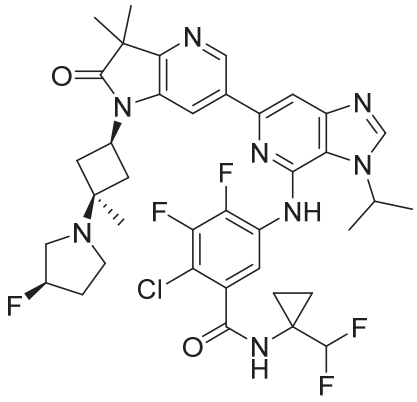
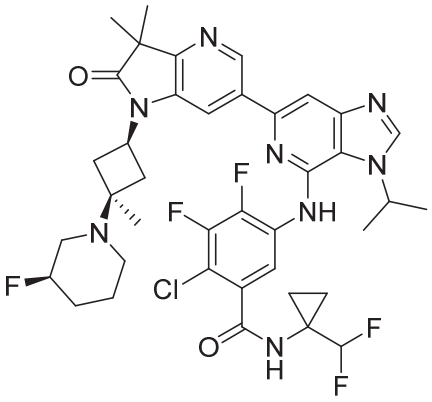
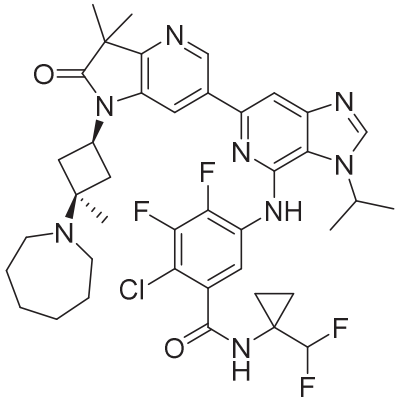
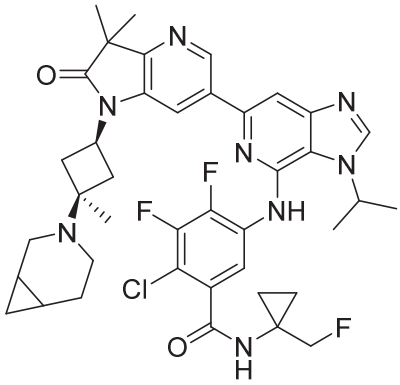

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

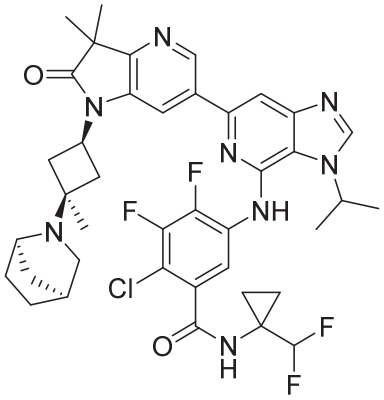
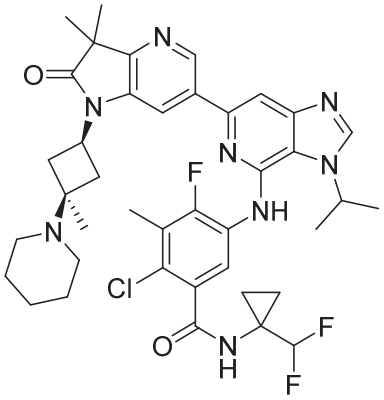
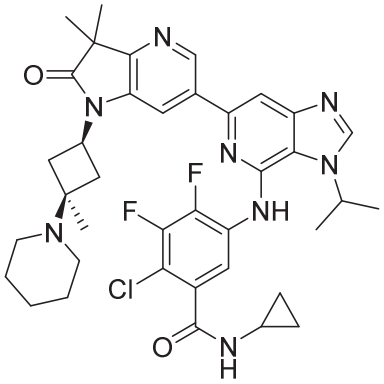
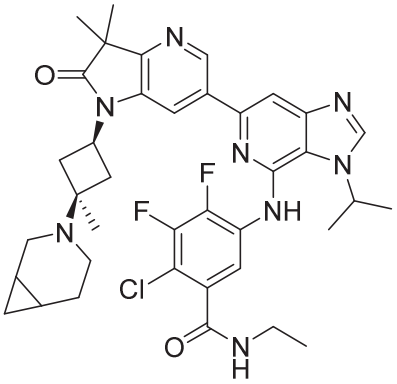
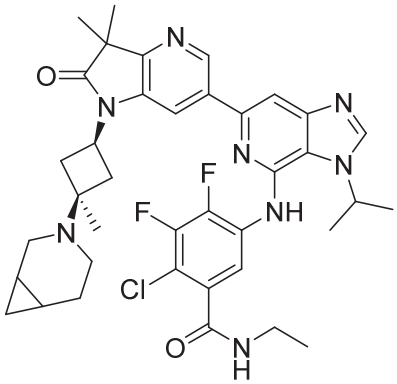
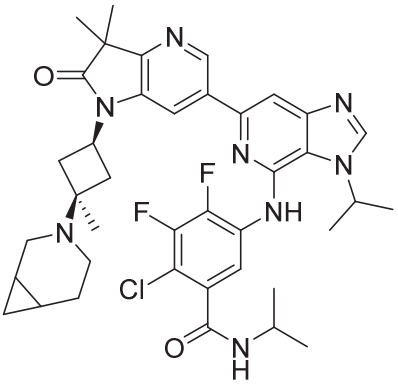
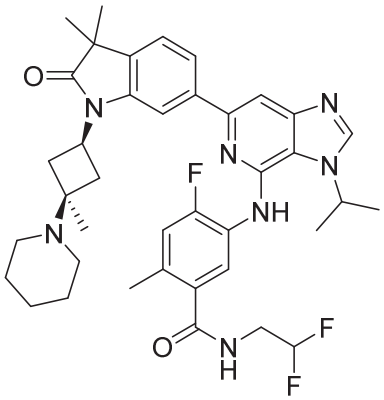
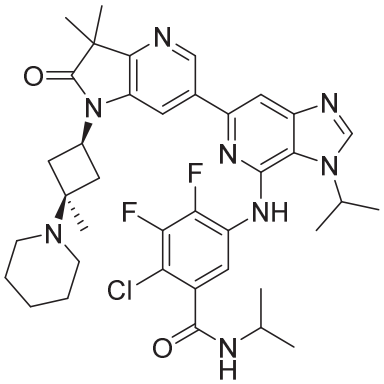

,

,

,

,

,

,

,

,

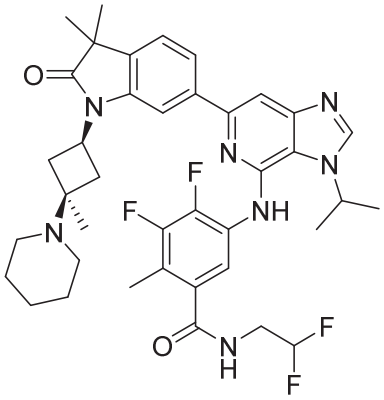
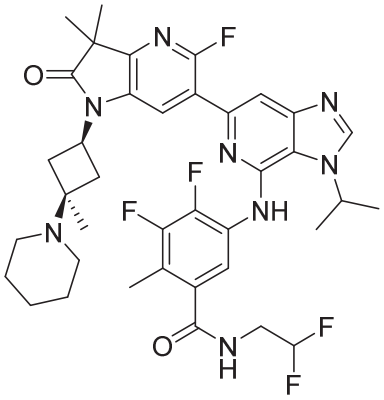
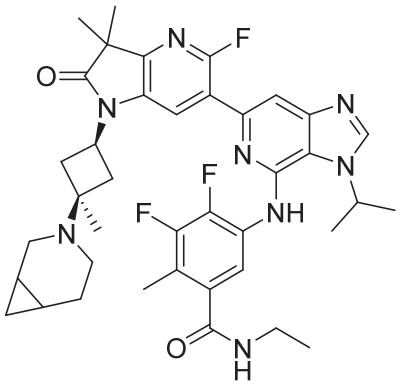
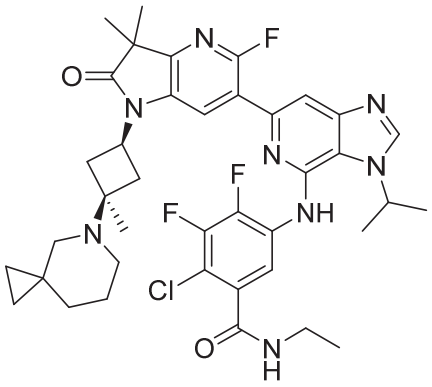
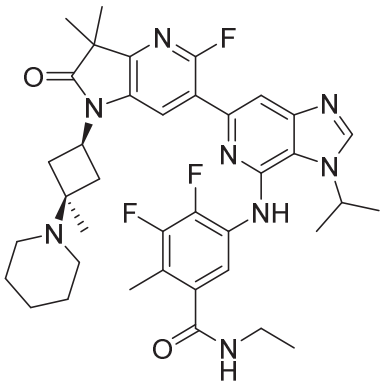
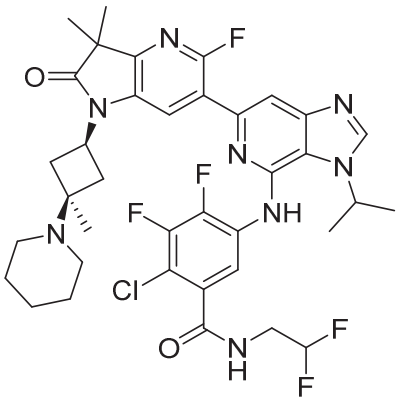
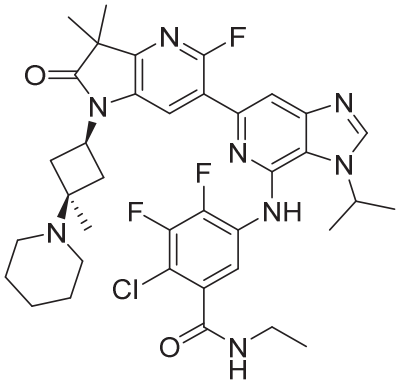
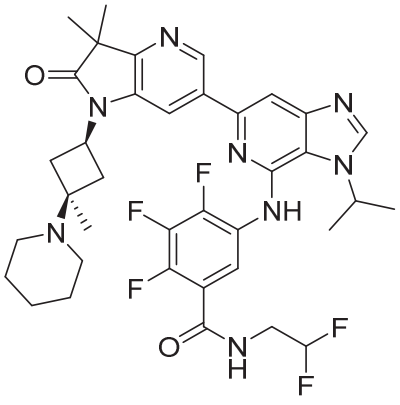

,

,

,

,

,

,

,

,

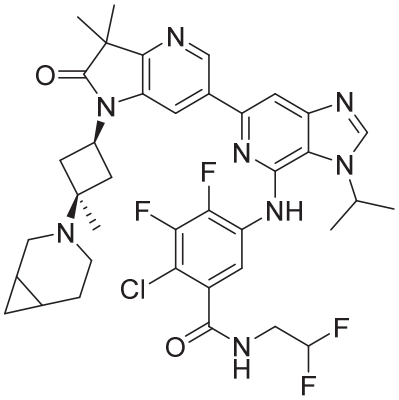

,

,

,

,

,

, ou

, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[00376] Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula I, II,

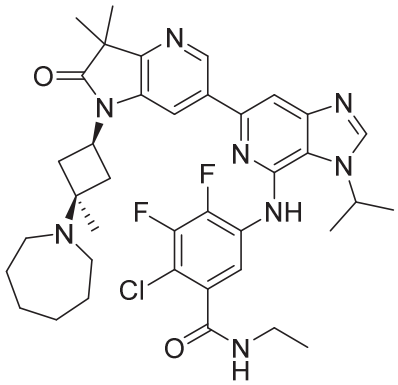
IIa, IIb, III, ou IIIa, o composto é:


,

,

,

,

,

,

,

,

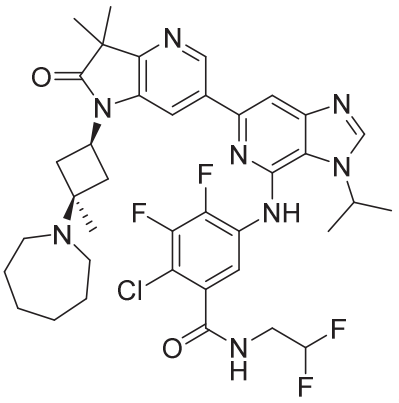

,

,

,

,

,

,

,

,



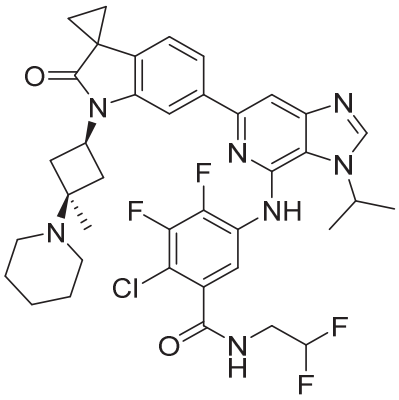
,



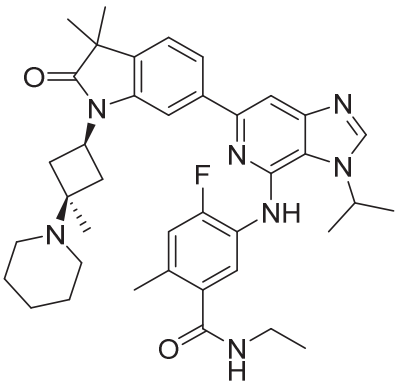
,



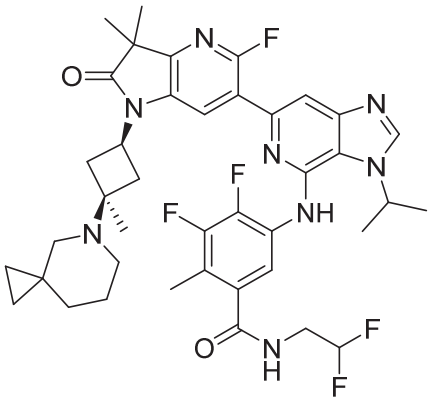
,



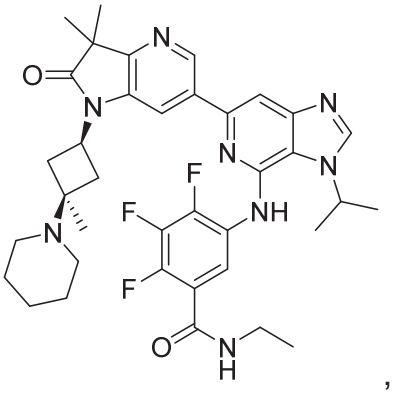
,



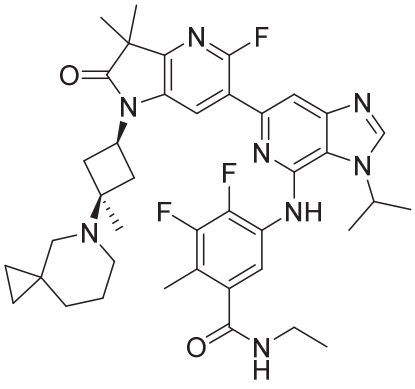
,



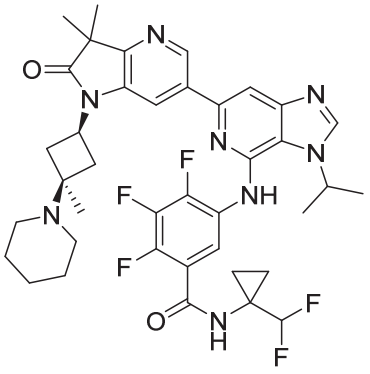
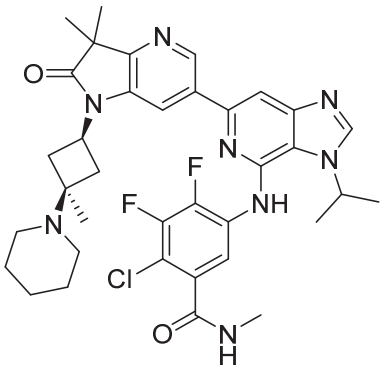
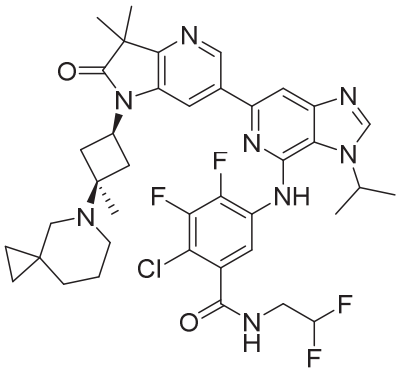
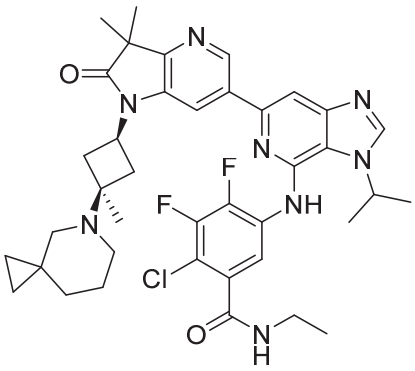
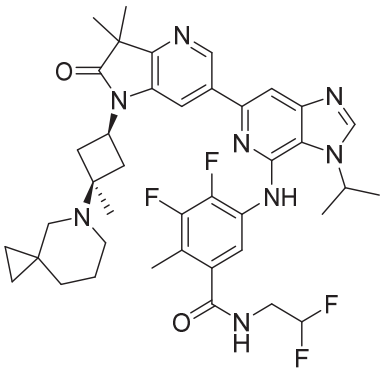
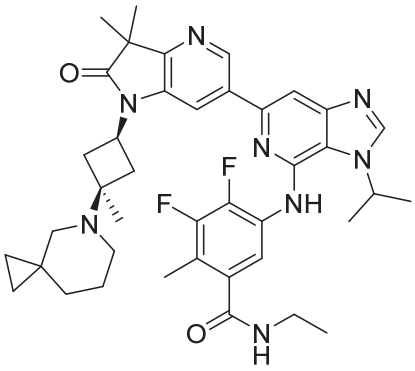
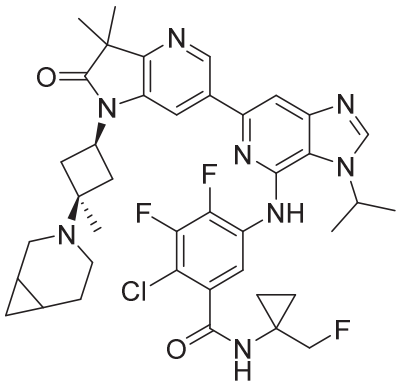
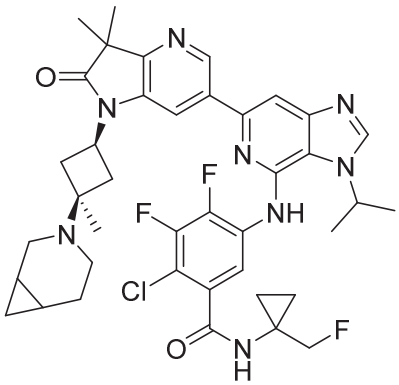
,

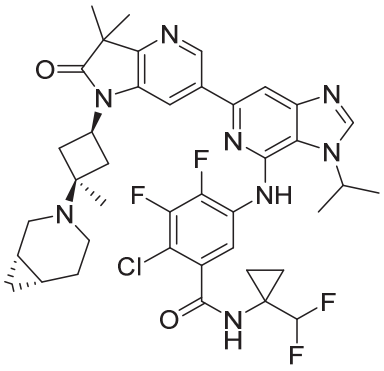
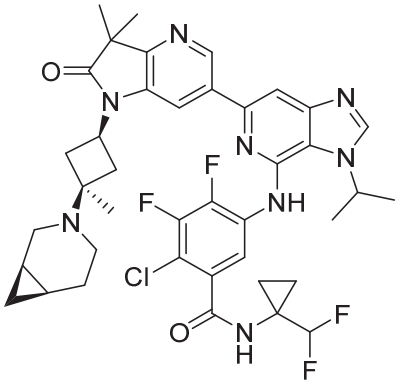
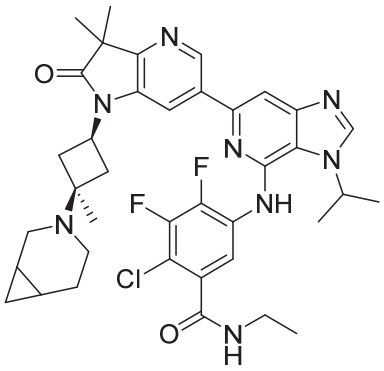
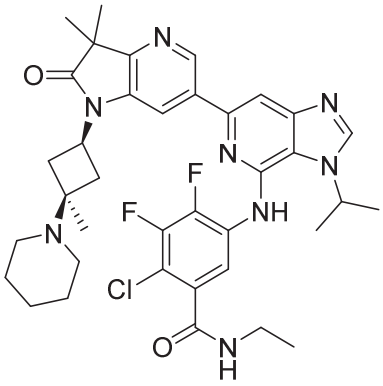
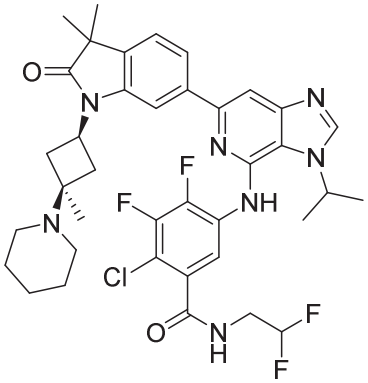
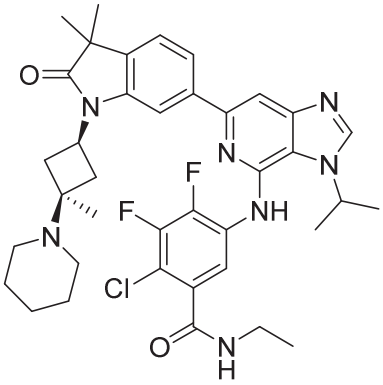
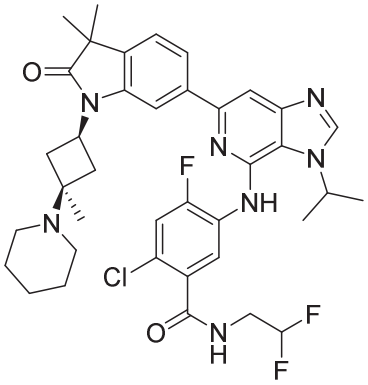
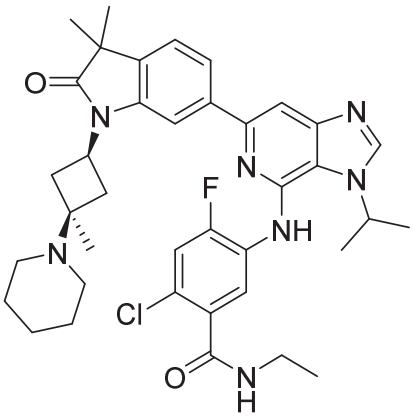


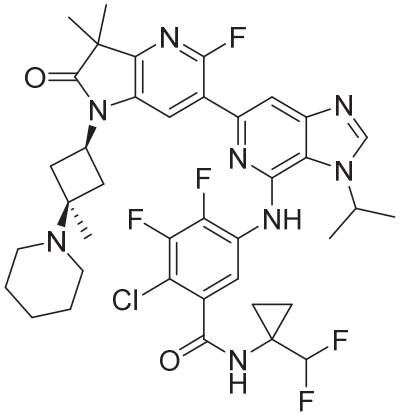
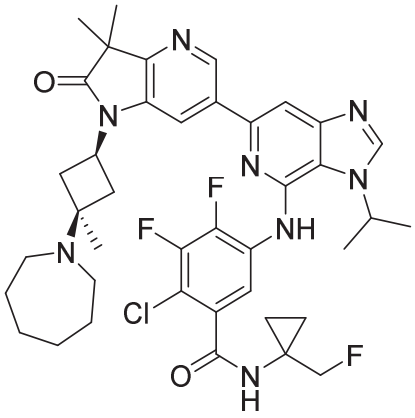
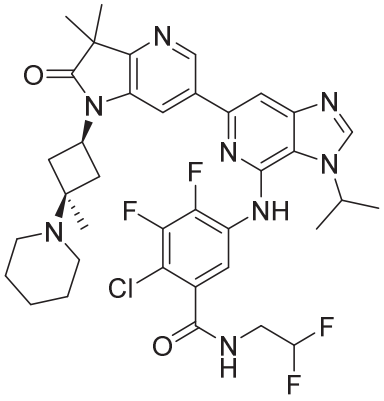
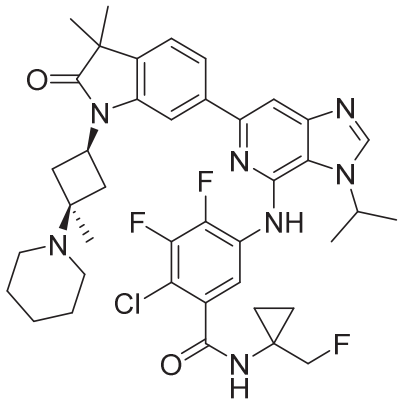
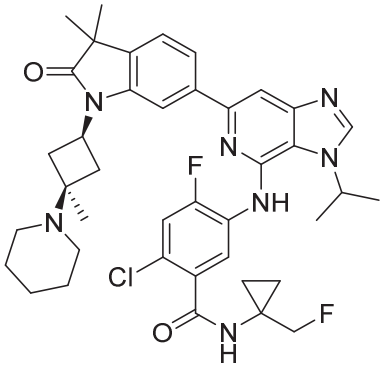
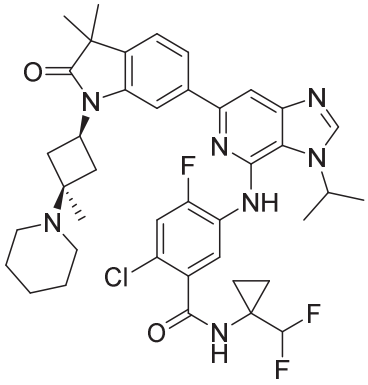
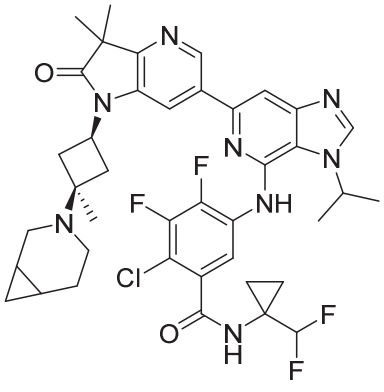
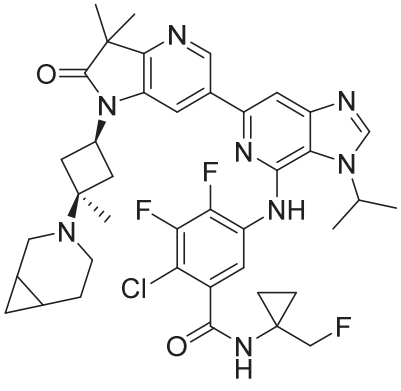
,

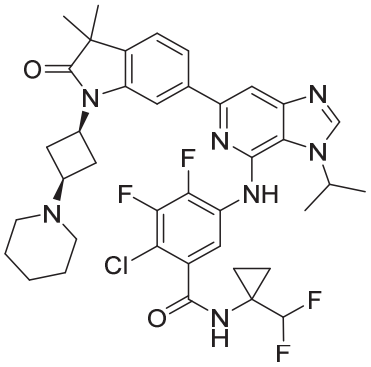
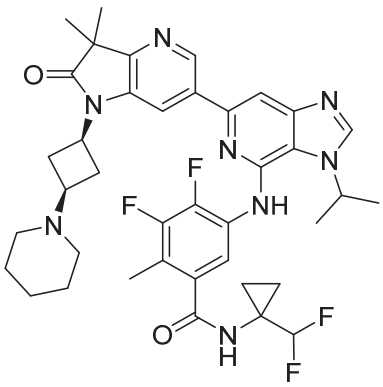
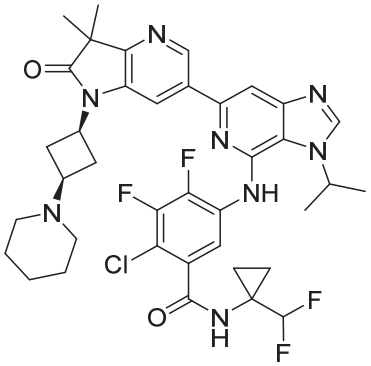
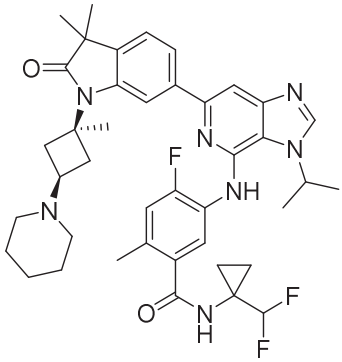
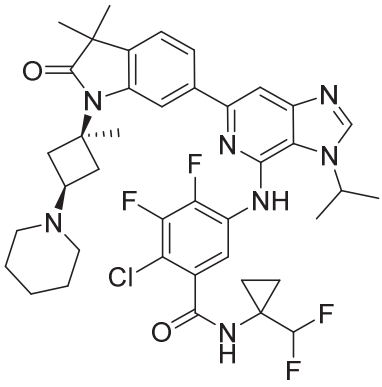
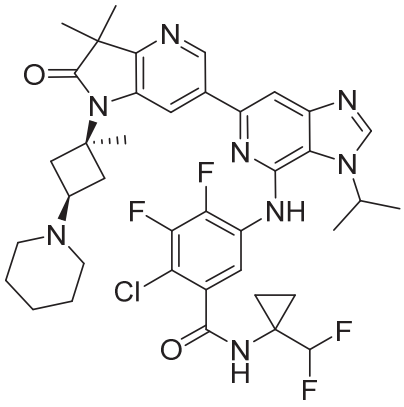


,

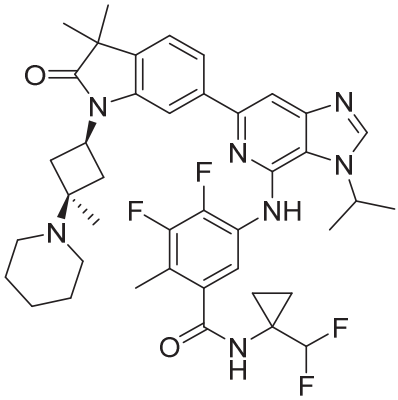

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

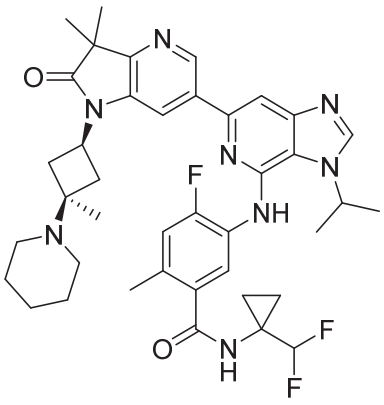

,

,

,

,

,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00377] Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, ou IIIa, o composto é:


, ou um sal farmaceuticamente aceitável do

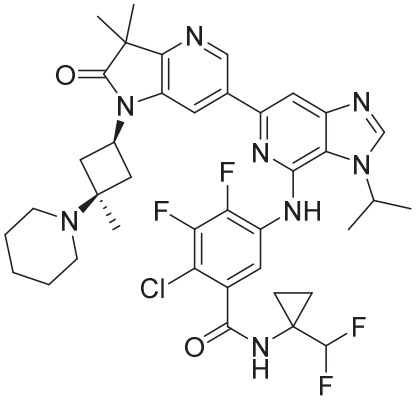
mesmo.

[00378] Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, ou IIIa, o composto é:



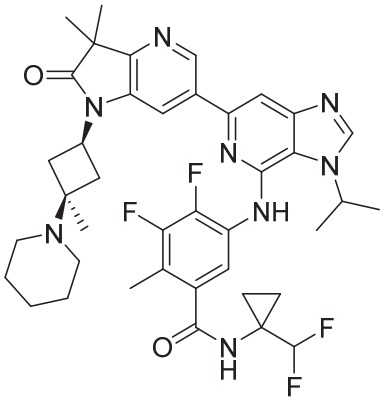
, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00379] Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, ou IIIa, o composto é:



, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

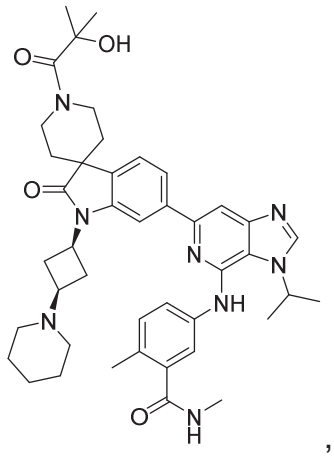
[00380] Em algumas modalidades dos compostos de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, ou IIIa, o composto é:



, ou um sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo.

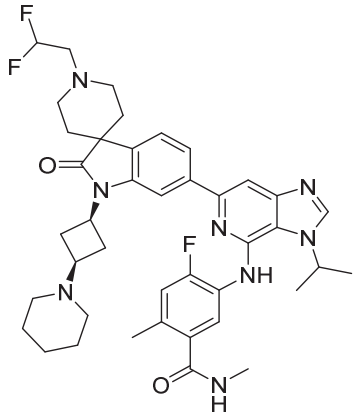
[00381] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, III, IV, ou VI, o composto é:



,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

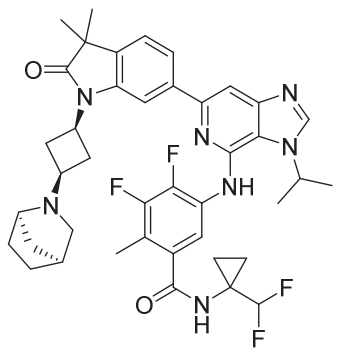
[00382] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, III, IV, ou VI, o composto é:



,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

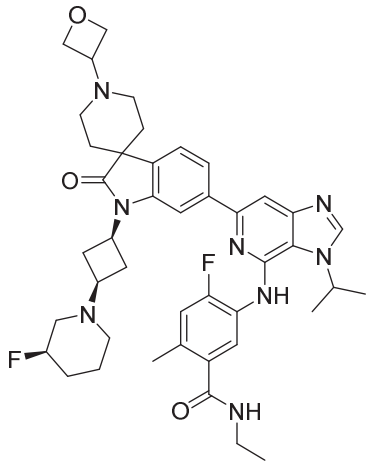
[00383] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, III, ou IV, o composto é:



,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

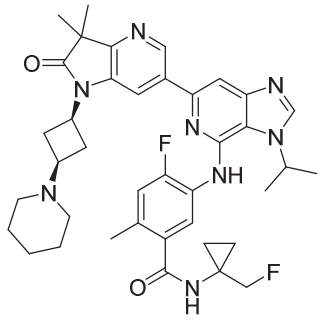
[00384] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, III, IV, ou VI, o composto é:



,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

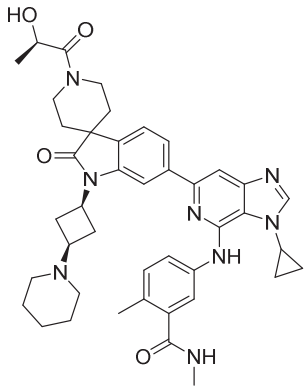
[00385] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, III, ou IV, o composto é:



,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

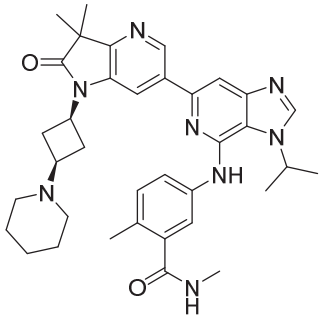
[00386] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, III, IV, ou VI, o composto é:



,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

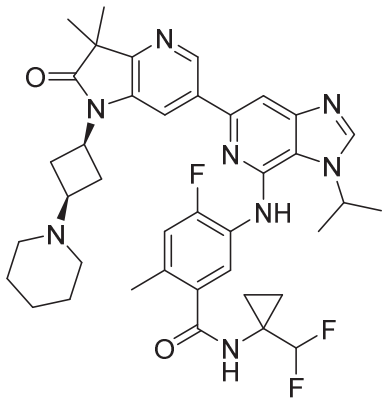
[00387] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, III, ou IV, o composto é:



,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

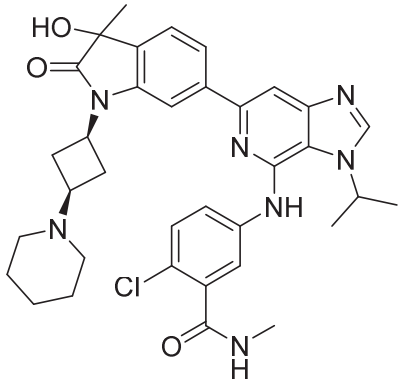
[00388] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, III, ou IV, o composto é:



,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

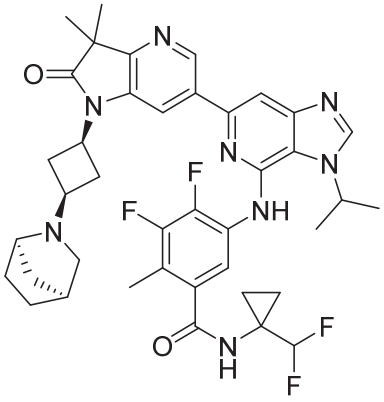
[00389] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, III, ou IV, o composto é:



,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

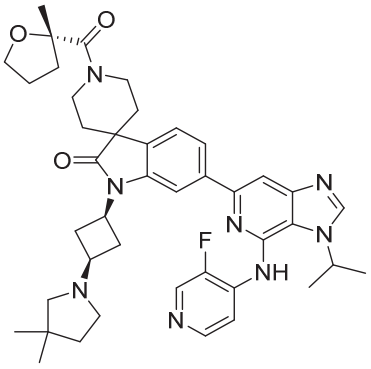
[00390] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, III, ou IV, o composto é:



,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

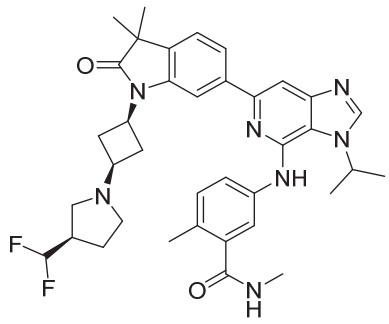
[00391] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, III, IV, ou VI, o composto é:



,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

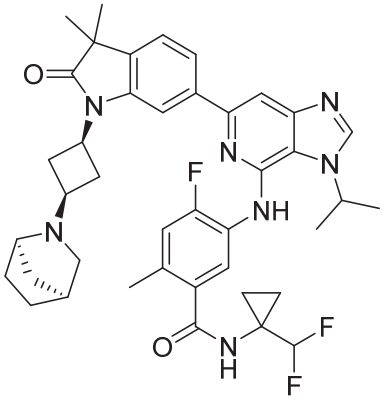
[00392] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, III, ou IV, o composto é:



,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

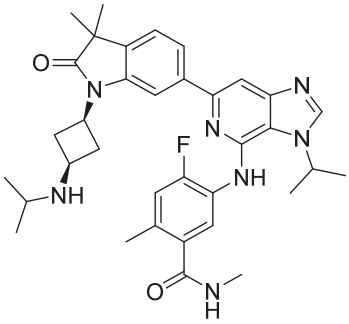
[00393] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, III, ou IV, o composto é:



,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

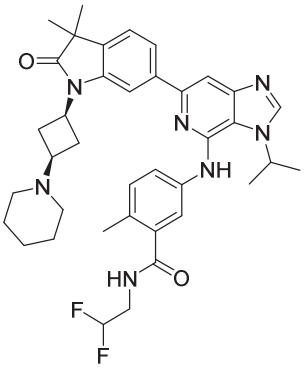
[00394] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, III, ou IV, o composto é:



,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

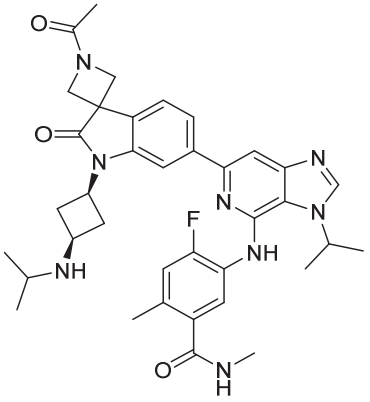
[00395] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, III, ou IV, o composto é:



,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00396] Em algumas modalidades do composto de Fórmula I, II, IIa, III, IV, ou V, o composto é:



,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

III. Composições e *Kits*

[00397] Compostos são fornecidos aqui geralmente administrados na forma de composições farmacêuticas. Desse modo, são fornecidss aqui também composições farmacêuticas que compreendem um ou mais dos compostos fornecidos aqui ou sais farmaceuticamente aceitáveis, isômero, ou uma mistura dos mesmos e um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis selecionados a partir de veículos, adjuvantes e excipientes. Os compostos fornecidos aqui podem ser o único ingrediente ativo ou um dos ingredientes ativos das composições farmacêuticas. Os veículos farmaceuticamente aceitáveis adequados podem incluir, por exemplo, diluentes sólidos inertes e cargas, diluentes, incluindo solução aquosa estéril e vários solventes orgânicos, realçadores de permeação, solubilizantes e adjuvantes. Tais composições são preparadas de uma maneira bem conhecida na técnica farmacêutica. Veja, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17ª Ed. (1985); e Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3ª Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

[00398] Em um aspecto, são fornecidas aqui composições farmacêuticas que compreendem um composto fornecido aqui (por exemplo, um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc), ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo e um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

[00399] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas fornecidas aqui também compreendem um ou mais (por exemplo, um, dois, três, quatro, um ou dois, um a três ou um a quatro) agentes terapêuticos adicionais, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas também compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz do um ou mais (por exemplo, um, dois, três, quatro, um ou dois, um a três ou um a quatro) agentes terapêuticos adicionais, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[00400] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais inclui agentes que são terapêuticos para uma infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), câncer ou uma doença hiperproliferativa. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais incluiInibidores de PD1 e/ou inibidores de PDL1. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais que são terapêuticos para infecção por infecção por HBV inclui inibidores de PD1 e/ou inibidores de PDL1. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais que são terapêuticos para câncer ou doença hiper-proliferativa incluem inibidores de PD1 e/ou inibidores de PDL1.

[00401] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais inclui agentes que são terapêuticos para infecção por HBV. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes

terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em: adefovir (Hepsera®), fumarato de tenofovir desoproxila + emtricitabina (Truvada®), fumarato de tenofovir desoproxila (Viread®), entecavir (Baraclude®), lamivudina (Epivir-HBV®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, telbivudina (Tyzeka®), Clevudine®, emtricitabina (Emtriva®), peginterferon alfa-2b (PEG-Intron®), Multiferon®, interferon alfa 1b (Hapgen®), interferon alfa-2b (Intron A®), interferon alfa-2a pegilado (Pegasys®), interferon alfa-n1 (Humoferon®), ribavirina, interferon beta-1a (Avonex®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotide, Zutectra, Shaferon, interferon alfa-2b (Axxo), Alfaferona, interferon alfa-2b, Feron, interferon-alpha 2 (CJ), Bevac, Laferonum, Vipeg, Blauferon-B, Blauferon-A, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, alfa interferon 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, peginterferon alfa-2b, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferon alfa-2b, Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleucina-2 (IL-2), interleucina-2 recombinante humana (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, Intefen, Sinogen, Fukangtai, Alloferon e celmoleucina, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00402] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais inclui agentes que são terapêuticos para infecção por HIV. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em: 4′-etinil-2-fluoro-2′-deoxiadenosina, bictegravir ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir desoproxila, hemifumarato de tenofovir desoproxila, tenofovir alafenamida, hemifumarato de

tenofovir alafenamida, emtricitabina e lamivudina, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00403] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais incluiInibidores de PD1 e/ou inibidores de PDL1. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em: nivolumab, lambrolizumab, pembrolizumab, pidilizumab, PDR001, TSR-001, atezolizumab, durvalumab, ou avelumab, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00404] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais inclui agentes que são terapêuticos para câncer ou doença hiperproliferativa. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em: rituxan, doxorrubicina, gemcitabina, pidilizumab, TSR-042, BMS-986016, ruxolitinib, N-(cianometil)-4-[2-(4-morfolinoanilino)pirimidin-4-il]benzamida, XL147, BKM120, GDC-0941, BAY80-6946, PX-866, CH5132799, XL756, BEZ235 e GDC-0980, wortmannin, LY294002, PI3K II, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, IPI-145, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, buparlisib, BYL719, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, AS252424, TGX221, TG100115, IC87114, IPI-549, INCB050465, (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)propil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona, (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-6-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona, (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-3-(2,6-difluorofenil)quinazolin-4(3H)-ona, (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrila e ipilimumab, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou

quaisquer combinações dos mesmos.

[00405] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em idelalisib, tirabrutinib, momelotinib e entospletinib, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00406] As composições farmacêuticas podem ser administradas em uma única dose ou múltiplas doses. As composições farmacêuticas podem ser administradas por vários métodos incluindo, por exemplo, rotinas retal, bucal, intranasal e transdérmica. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas podem ser administradas por injenção intra-arterial, intravenosamente, intraperitonealmente, parenteralmente, intramuscularmente, subcutaneamente, oralmente, topicamente, ou como um inalante.

[00407] Um modo de administração é parenteral, por exemplo, por injeção. As formas em que as composições farmacêuticas descritas aqui podem ser incorporadas para administração por injeção incluem, por exemplo, suspensões aquosas ou oleosas, ou emulsões, óleo de gergelim, óleo de milho, óleo de semente de algodão, ou óleo de amendoim, bem como elixires, manitol, dextrose, ou solução aquosa estéril e veículos farmacêuticos similares.

[00408] A administração oral pode ser outra via para a administração dos compostos aqui fornecidos. A administração pode ser por meio de, por exemplo, cápsula ou comprimidos com revestimento entérico. Ao fazer como composições farmacêuticas que incluem pelo menos um composto aqui fornecido ou sais farmaceuticamente aceitáveis, isômero, ou uma mistura dos mesmos, o ingrediente ativo (tal como um composto fornecido aqui) é geralmente diluído por um excipiente e/ou incluído em tal veículo que pode estar na forma de uma cápsula, selo, papel ou outro recipiente.

Quando o excipiente atua como diluente, pode estar na forma de um material sólido, semissólido ou líquido, que atua como veículo, portador ou meio do princípio ativo. Desse modo, as composições farmacêuticas podem ser na forma de comprimidos, pílulas, pós, losangos, sachês, selos, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou em um meio líquido), pomadas contendo, por por exemplo, até 10% em peso do composto ativo, cápsulas de gelatina mole e dura, soluções injetáveis estéreis e pós embalados estéreis.

[00409] Alguns exemplos de excipientes adequados incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água estéril, xarope e metilcelulose ou quaisquer combinações dos mesmos. As composições farmacêuticas podem adicionalmente incluem agentes lubrificantes, tais como talco, estearato de magnésio e óleo mineral; agentes umectantes; agentes emulsificantes e de suspensão; agentes conservantes, tais como metila e propil-hidróxi-benzoatos; agentes adoçantes; e agentes aromatizantes; ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00410] As composições farmacêuticas que incluem pelo menos um composto descrito aqui ou sais farmaceuticamente aceitáveis, isômero, ou uma mistura dos mesmos podem ser formuladas a fim de fornecer liberação rápida, prolongada ou retardada do ingrediente ativo (tal como um composto fornecido aqui) após administração ao indivíduo empregando procedimentos conhecidos na técnica. Sistemas de liberação de fármaco de liberação controlada para administração oral oral incluem sistemas de bomba osmótica e sistemas dissolucionais contendo reservatórios revestidos por polímero ou formulações de matriz de fármaco-polímero. Exemplos de sistemas de liberação

controlada são fornecidos nas Patentes norte americanas nºs 3.845.770; 4,326.525; 4.902.514; e 5.616.345. Outra formulação para uso nos métodos da presente invenção emprega dispositivos de liberação transdérmica ("emplastros"). Tais emplastros transdérmicos podem ser usados para fornecer contínua ou descontínua dos compostos fornecidos aqui em quantidades controladas. A construção e uso de emplastros trnadérmico para a liberação de agentes farmacêuticos é bem conhecida na técnica. Veja, por exemplo, Patentes norte americanas nºs 5.023.252, 4.992.445 e 5.001.139. Tais emplastros podem ser construídos para liberação contínua, pulsátil ou sob demanda de agentes farmacêuticos.

[00411] Para preparação de composições sólidas, tal como comprimidos, o ingrediente ativo principal pode ser misturado com um excipiente farmacêutico para formar uma composição de pré-formulação sólida contendo uma mistura homogênea de um composto descrito aqui ou sais farmaceuticamente aceitáveis, isômero, ou uma mistura dos mesmos. Quando se referindo a estas composições de pré-formulação como homogêneas, o ingrediente ativo pode ser disperso uniformemente em toda a composição, de modo que a composição possa ser facilmente subdividida em formas de dosagem unitária igualmente eficazes, tais como comprimidos, pílulas e cápsulas.

[00412] Os comprimidos ou pílulas dos compostos descritos aqui podem ser revestidos ou de outro modo formulados para fornecer uma forma de dosagem que fornece a vantagem de ação prolongada, ou proteger das condições ácidas do estômago. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode incluir uma dosagem interna e um componente de dosagem externa, sendo o último na forma de um envelope sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à

desintegração no estômago e permitir que o componente interno passe intacto para o duodeno ou seja retardado na liberação. Uma variedade de materiais pode ser usada para tais camadas ou revestimentos entéricos, tais materiais incluindo diversos ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com materiais tais como quelante, álcool cetílico e acetato de celulose.

[00413] Composições farmacêuticas para inalação ou insuflação podem incluir soluções e suspensões em solventes aquosos ou orgânicos farmaceuticamente aceitáveis, ou misturas dos mesmos e pós. As composições líquidas ou sólidas podem conter excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados, como descrito *supra*. Em algumas modalidades, as composições são administradas por rotina respiratória oral ou nasal para efeito local ou sistêmico. Em outras modalidades, as composições em solventes farmaceuticamente aceitáveis podem ser nebulizadas pelo uso de gases inertes. As soluções nebulizadas podem ser inaladas diretamente do nebulizador ou o nebulizador pode ser acoplado a uma máscara facial ou respirador de pressão positiva intermitente. As composições de solução, suspensão ou pó podem ser administradas, de preferência por rotina oral ou nasal, a partir de dispositivos que administram a formulação de maneira adequada.

[00414] Em um aspecto, são fornecidos aqui *kits* que compreendem um composto fornecido aqui, (por exemplo, um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc), ou um sal farmaceuticamente aceitável, estereoisômero, profármaco, ou solvato do mesmo e embalagem adequada. Em algumas modalidades, o *kit* também compreende instruções para uso. Em algumas modalidades, o *kit* compreende um composto fornecido aqui (por exemplo, um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII,

VIIa, VIIb, ou VIIc), ou um sal farmaceuticamente aceitável, estereoisômero, profármaco, ou solvato do mesmo e um rótulo e/ou instruções para uso dos compostos no tratamento das indicações, incluindo as doenças ou condições descritas aqui.

[00415] Em algumas modalidades, os *kits* também compreendem um ou mais (por exemplo, um, dois, três, quatro, um ou dois, um a três ou um a quatro) agentes terapêuticos adicionais, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[00416] Em um aspecto, são fornecidos aqui artigos de fabricação que compreendem um composto descritos aqui ou sais farmaceuticamente aceitáveis, isômero, ou uma mistura dos mesmos em um recipiente adequado. Em algumas modalidades, o recipiente pode ser um frasconete, frasco, ampola, seringa pré-carregada, ou bolsa intravenosa.

IV. Métodos

[00417] Os métodos fornecidos aqui podem ser aplicados às populações celulares *in vivo* ou *ex vivo*. "*In vivo*" significa dentro de um indivíduo vivo, como dentro de um animal ou humano. Neste contexto, os métodos fornecidos aqui podem ser usados terapeuticamente em um indivíduo. "*Ex vivo*" significa fora de um indivíduo vivo. Exemplos de populações celulares *ex vivo* incluem culturas *in vitro* e amostras biológicas incluindo amostras de fluido ou tecido obtidas de indivíduos. Tais amostras podem ser obtidas por métodos bem conhecidos na técnica. Amostras de fluido biológicos exemplares incluem sangue, fluido cerebroespinal, urina e saliva. Amostras de tecido exemplares incluem tumores e biópsias dos mesmos. Neste contexto, a presente invenção pode ser usada para uma variedade de propósitos, incluindo propósitos terapêuticos e experimentais. Por exemplo, a presente invenção pode ser usada *ex vivo* para determinar o escalonamento e/ou dosagem de administração ideal de um inibidor de HPK1 para

uma determinada indicação, tipo cellular, indivíduo e outros parâmetros. As informações obtidas a partir de tal uso podem ser usadas para fins experimentais ou na clínica para estabelecer protocolos de tratamento *in vivo*. Outros usos *ex vivo* para os quais a presente invenção pode ser adequada são descritos abaixo ou tornar-se-ão evidentes para aqueles versados na técnica. Os compostos selecionados podem ser ainda caracterizados para examinar a dosagem de segurança ou tolerância em indivíduos humanos ou não humanos. Tais propriedades podem ser examinadas usando métodos comumente conhecidos para aqueles versados na técnica.

[00418] Em um aspecto, a presente invenção fornece métodos de inibição da atividade de HPK1 em um indivíduo em necessidade dos mesmos, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido aqui (por exemplo, um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica fornecida aqui.

[00419] Em um aspecto, a presente invenção fornece métodos de tratamento de uma doença ou distúrbio associado com atividade de HPK1 aumentada em um indivíduo em necessidade dos mesmos, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica fornecida aqui.

[00420] Em um aspecto, a presente invenção fornece métodos de aumento de ativação célula T em um indivíduo em necessidade dos mesmos, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido aqui (por exemplo, um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va,

Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica fornecida aqui.

[00421] Em um aspecto, a presente invenção fornece métodos de tratamento de cancer em um indivíduo em necessidade dos mesmos, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido aqui (por exemplo, um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica fornecida aqui.

[00422] Em algumas modalidades, o câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer de bexiga, câncer de mama, câncer colorretal, câncer gástrico, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, linfoma de Hodgkin, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão, câncer de ovário, câncer de pâncreas, câncer de próstata, carcinoma de células renais, câncer de pulmão de células pequenas, carcinoma de células transicionais, câncer urotelial. Em algumas modalidades, o câncer é um tumor sólido.

[00423] Em um aspecto, a presente invenção fornece métodos de inibição do crescimento ou proliferação de células de câncer em um indivíduo em necessidade dos mesmos, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido aqui (por exemplo, um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica fornecida aqui.

[00424] Em algumas modalidades, os métodos cima também compreendem administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de

um ou mais agentes terapêuticos adicionais, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[00425] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em: Agonistas do coestimulador de células T induzíveis (ICOS), anticorpos bloqueadores de antígeno de linfócito T citotóxico 4 (CTLA-4), inibidores de PD1 e/ou PD-L1, Inibidores de Cluster de Diferenciação 47 (CD47), agonistas de OX40, agonistas de GITR, agonistas de CD27, agonistas de CD28, agonistas de CD40, agonistas de CD137, agonistas do receptor tipo Toll 8 (TLR8), inibidores de imunoglobulina de células T e domínio de mucina-3 (TIM-3), inibidores do gene de ativação de linfócitos 3 (LAG-3), inibidores de CEACAM1,Imunorreceptor de células T com inibidores de domínios Ig e ITIM (TIGIT), supressor contendo imunoglobulina (Ig) de domínio V de inibidores de ativação de célula T (VISTA), receptores tipo IgG antiexterminadora, agonistas de STING, inibidores do receptor de quimiocina C-X-C tipo 4 (CXCR-4), inibidores de B7-H3, inibidores de CD73, RNA inibitório, proteínas de fusão IL2/15/17, inibidores de MKNK1/2, inibidores de JAK e inibidores de PI3K, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00426] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em: rituxan, doxorrubicina, gemcitabina, nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, PDR001, TSR-001, atezolizumab, durvalumab, avelumab, pidilizumab, TSR-042, BMS-986016, ruxolitinib, N-(cianometil)-4-[2-(4-morfolinoanilino)pirimidin-4-il]benzamida, XL147, BKM120, GDC-0941, BAY80-6946, PX-866, CH5132799, XL756, BEZ235 e GDC-0980, wortmannin, LY294002, PI3K II, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, IPI-145, IPI-443,

GSK2636771, BAY 10824391, buparlisib, BYL719, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, AS252424, TGX221, TG100115, IC87114, IPI-549, INCB050465, (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)propil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona, (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-6-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona, (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-3-(2,6-difluorofenil)quinazolin-4(3H)-ona, (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrila e ipilimumab, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00427] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em idelalisib, tirabrutinib, momelotinib e entospletinib, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00428] Em um aspecto, a presente invenção fornece métodos de tratamento ou prevenção de uma infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) em um indivíduo em necessidade dos mesmos, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido aqui (por exemplo, um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica fornecida aqui.

[00429] Em algumas modalidades, o método de tratamento ou prevenção da infecção por HBV também compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes terapêuticos adicionais, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[00430] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em

fármacos de combinação contra VHB, vacinas contra VHB, inibidores da DNA polimerase de VHB, imunomoduladores, moduladores do receptor tipo toll (TLR), ligantes do receptor do interferon alfa, inibidores da hialuronidase, inibidores do antígeno de superfície da hepatite b (HBsAg), inibidores da proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico (ipi4), inibidores da ciclofilina, inibidores da entrada viral do VHB, oligonucleotídeo antisense direcionado ao mRNA viral, pequenos RNAs de interferência (siRNA) e moduladores da endonuclease ddRNAi, inibidores da ribonucleotídeo redutase, inibidores do antígeno E do VHB, inibidores do DNA circular covalentemente fechado (cccDNA), agonistas do receptor de farnesoide X, anticorpos do VHB, antagonistas da quimiocina CCR2, agonistas da timosina, citocinas, moduladores de nucleoproteína, estimuladores do gene 1 induzível por ácido retinóico, estimuladores de NOD2, inibidores da fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K), inibidores da via da indoleamina-2, 3-dioxigenase (IDO), inibidores de PD-1, inibidores de PD-L1, agonistas de timosina alfa-1 recombinante, inibidores de tirosina cinase de Bruton (BTK), inibidores de KDM, inibidores de replicação de HBV, inibidores de arginase e outros fármacos contra o VHB, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00431] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em adefovir (Hepsera®), fumarato de tenofovir desoproxila + emtricitabina (Truvada®), fumarato de tenofovir desoproxila (Viread®), entecavir (Baraclude®), lamivudina (Epivir-HBV®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, telbivudina (Tyzeka®), Clevudine®, emtricitabina (Emtriva®), peginterferon alfa-2b (PEG-Intron®), Multiferon®, interferon alfa 1b (Hapgen®), interferon alfa-2b

(Intron A®), interferon alfa-2a pegilado (Pegasys®), interferon alfa-n1(Humoferon®), ribavirina, interferon beta-1a (Avonex®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotide, Zutectra, Shaferon, interferon alfa-2b (Axxo), Alfaferona, interferon alfa-2b, Feron, interferon-alpha 2 (CJ), Bevac, Laferonum, Vipeg, Blauferon-B, Blauferon-A, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, peginterferon alfa-2b, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferon alfa-2b, Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleucina-2 (IL-2), interleucina-2 recombinante humana (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, Intefen, Sinogen, Fukangtai, Alloferon e celmoleucina, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00432] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em entecavir, adefovir, fumarato de tenofovir desoproxila, tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, telbivudina e lamivudina, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00433] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida e hemifumarato de tenofovir alafenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00434] Em um aspecto, a presente invenção fornece métodos de tratamento ou prevenção de uma infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em um indivíduo em necessidade dos

mesmos, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido aqui (por exemplo, um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica fornecida aqui.

[00435] Em algumas modalidades, o método de tratamento ou prevenção da infecção por HIV também compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes terapêuticos adicionais, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[00436] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em: fármacos de combinação para HIV, outros fármacos para o tratamento de HIV, ininidores de HIV protease, inibidores de HIV não nucleosídeo ou não nucleotídeo de transcriptase reversa, inibidores de nucleosídeo ou nucleotídeo do HIV de transcriptase reversa, inibidores de HIV integrase, inibidores da integrase de sítio não catalítico (ou alostérico) do HIV, inibidores da entrada de HIV, inibidores de maturação de HIV, agentes de reversão de latência, compostos que possuem como alvo o capsídeo de HIV, terapias imunobaseadas, inibidores de fosfatidilnositol 3-cinase (PI3K), anticorpos de HIV, anticorpos biespecíficos e proteínas terapêuticas "semelhante a anticorpo", inibidores de proteína da matriz p17 do HIV, antagonistas da IL-13, moduladores da peptidil-propil *cis-trans* isomerase A, inibidores da dissulfeto isomerase proteica, agonistas do receptor do complemento C5a, inibidor da DNA metiltransferase, moduladores do gene vif do HIV, antagonistas da dimerização de Vif, inibidores do fator de infectividade pelo HIV-1 viral, inibidores da proteína TAT, moduladores de Nef do HIV-1, moduladores da tirosina cinase Hck, inibidores da

cinase-3 de linhagem mista (MLK-3), inibidores do *splicing* do HIV-1, inibidores da proteína Rev, antagonistas da integrina, inibidores de nucleoproteína, moduladores de fator de splicing, domínio COMM contendo moduladores de proteína 1, inibidores de ribonuclease H de HIV, moduladores de retrociclina, inibidores de CDK-9, inibidores da não integrina 1 *grabbing* do ICAM-3 dendrítico, inibidores da proteína GAG do HIV, inibidores da proteína POL do HIV, moduladores do fator H do complemento, inibidores da ubiquitina ligase, inibidores da desoxicitidina cinase, inibidores de cinase dependentes de ciclina, estimuladores de pró-proteína convertase PC9, inibidores de RNA helicase DDX3X dependentes de ATP, inibidores de complexo de iniciação da transcriptase reversa, Inibidores de G6PD e NADH-oxidase, realçadores farmacocinéticos, terapia gênica de HIV e vacinas contra HIV, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00437] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em compostos inibidores da protease do HIV, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa do HIV, inibidores não nucleotídeos da transcriptase reversa do HIV, inibidores de nucleosídeos de HIV da transcriptase reversa, inibidores de nucleotídeos de HIV de transcriptase reversa, inibidores de integrase de HIV, inibidores de gp41, inibidores de CXCR4, inibidores de gp120, inibidores de CCR5, inibidores de polimerização do capsídeo, realçadores farmacocinéticos e outros fármacos para o tratamento de HIV, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00438] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em 4′-etinil-2-fluoro-2′-deoxiadenosina, bictegravir, sulfato de abacavir,

tenofovir, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir desoproxila, hemifumarato de tenofovir desoproxila, tenofovir alafenamida e hemifumarato de tenofovir alafenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00439] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em 4′-etinil-2-fluoro-2′-deoxiadenosina, bictegravir, tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida e hemifumarato de tenofovir alafenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00440] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em 4′-etinil-2-fluoro-2′-deoxiadenosina, bictegravir, tenofovir desoproxila, hemifumarato de tenofovir desoproxila e fumarato de tenofovir desoproxila, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00441] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em emtricitabina e lamivudina, ou um sal farmaceuticamente aceitável of cada thereof.

[00442] Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é emtricitabina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00443] Em algumas modalidades, o método de tratamento ou prevenção da infecção por HIV também compreende administrar um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados do grupo que consiste em 4′-etinil-2-fluoro-2′-deoxiadenosina, bictegravir, tenofovir, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir desoproxila, hemifumarato de tenofovir desoproxila, tenofovir alafenamida e hemifumarato de

tenofovir alafenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos e também compreende administrar outro agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em emtricitabina e lamivudina, ou um sal farmaceuticamente aceitável de cada um dos mesmos.

[00444] Em algumas modalidades, o método de tratamento ou prevenção da infecção por HIV também compreende administrar um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados do grupo que consiste em 4′-etinil-2-fluoro-2′-deoxiadenosina, bictegravir, tenofovir alafenamida e hemifumarato de tenofovir alafenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos e também compreende administrar outro agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em emtricitabina e lamivudina, ou um sal farmaceuticamente aceitável de cada um dos mesmos.

[00445] Em algumas modalidades, o método de tratamento ou prevenção da infecção por HIV também compreende administrar um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados do grupo que consiste em 4′-etinil-2-fluoro-2′-deoxiadenosina, bictegravir, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir desoproxila e hemifumarato de tenofovir desoproxila, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos e também compreende administrar outro agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em emtricitabina e lamivudina, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00446] Em algumas modalidades, os métodos descritos aqui compreendem administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido aqui (por exemplo, um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, os métodos descritos aqui compreendem administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica fornecida aqui.

[00447] Em um aspecto, é fornecido aqui um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso em terapia.

[00448] Em um aspecto, é fornecido aqui um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso em um método de inibição de atividade de cinase 1 progenitora hematopoietica (HPK1) em um indivíduo em necessidade do mesmo.

[00449] Em um aspecto, é fornecido aqui um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso em um método de tratamento de uma doença ou distúrbio associado com atividade aumentada de cinase 1 progenitora hematopoietica (HPK1) em um indivíduo em necessidade do mesmo.

[00450] Em um aspecto, é fornecido aqui um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso em um método de aumentar a ativação célula T em um indivíduo em necessidade do mesmo.

[00451] Em um aspecto, é fornecido aqui um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso em um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade dos mesmos.

[00452] Em algumas modalidades, o câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer de bexiga, câncer de mama, câncer colorretal, câncer gástrico, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, linfoma de Hodgkin, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão, câncer de ovário, câncer de pâncreas, câncer de próstata, carcinoma de células renais, câncer de pulmão de células

pequenas, carcinoma de células transicionais, câncer urotelial. Em algumas modalidades, o câncer é um tumor sólido.

[00453] Em um aspecto, é fornecido aqui um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso em um método de inibição do crescimento ou proliferação de células de câncer em um indivíduo em necessidade dos mesmos.

[00454] Em algumas modalidades, o uso em um método de inibição do crescimento ou proliferação de células de câncer em um indivíduo em necessidade dos mesmos também compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes terapêuticos adicionais, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[00455] Em algumas modalidades, o uso em um método de inibição do crescimento ou proliferação de células de câncer em um indivíduo em necessidade dos mesmos também compreende administrar um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados do grupo que consiste em: agonistas do coestimulador de células T induzíveis (ICOS), anticorpos bloqueadores de antígeno de linfócito T citotóxico 4 (CTLA-4), inibidores de PD1 e/ou PD-L1, Inibidores de Cluster de Diferenciação 47 (CD47), agonistas de OX40, agonistas de GITR, agonistas de CD27, agonistas de CD28, agonistas de CD40, agonistas de CD137, agonistas do receptor tipo Toll 8 (TLR8), inibidores de imunoglobulina de células T e domínio de mucina-3 (TIM-3), inibidores do gene de ativação de linfócitos 3 (LAG-3), inibidores de CEACAM1,Imunorreceptor de células T com inibidores de domínios Ig e ITIM (TIGIT), supressor contendo imunoglobulina (Ig) de domínio V de inibidores de ativação de célula T (VISTA), receptores tipo IgG antiexterminadora, agonistas de STING, inibidores do receptor de quimiocina C-X-C tipo 4 (CXCR-4), inibidores de B7-H3, inibidores de CD73, RNA inibitório, proteínas de fusão IL2/15/17, inibidores de

MKNK1/2, inibidores de JAK e inibidores de PI3K, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00456] Em algumas modalidades, o uso em um método de inibição do crescimento ou proliferação de células de câncer em um indivíduo em necessidade dos mesmos também compreende administrar um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados do grupo que consiste em: rituxan, doxorrubicina, gemcitabina, nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, PDR001, TSR-001, atezolizumab, durvalumab, avelumab, pidilizumab, TSR-042, BMS-986016, ruxolitinib, N-(cianometil)-4-[2-(4-morfolinoanilino)pirimidin-4-il]benzamida, XL147, BKM120, GDC-0941, BAY80-6946, PX-866, CH5132799, XL756, BEZ235 e GDC-0980, wortmannin, LY294002, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, IPI-145, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, buparlisib, BYL719, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, AS252424, TGX221, TG100115, IC87114, IPI-549, INCB050465, (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)propil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona, (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-6-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona, (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-3-(2,6-difluorofenil)quinazolin-4(3H)-ona, (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrila e ipilimumab, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00457] Em algumas modalidades, o uso em um método de inibição do crescimento ou proliferação de células de câncer em um indivíduo em necessidade dos mesmos também compreende administrar um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados do grupo que consiste em idelalisib, tirabrutinib, momelotinib e entospletinib, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou

quaisquer combinações dos mesmos.

[00458] Em um aspecto, é fornecido aqui um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso em um método de tratamento ou prevenção de uma infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) em um indivíduo em necessidade dos mesmos.

[00459] Em algumas modalidades, o uso em um método de tratamento ou prevenção de uma infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) em um indivíduo em necessidade do mesmo também compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes terapêuticos adicionais, ou um sal farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[00460] Em algumas modalidades, o uso em um método de tratamento ou prevenção de uma infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) em um indivíduo em necessidade do mesmo também compreende administrar um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados do grupo que consiste em fármacos de combinação contra VHB, vacinas contra VHB, inibidores da DNA polimerase de VHB, imunomoduladores, moduladores do receptor tipo toll (TLR), ligantes do receptor do interferon alfa, inibidores da hialuronidase, inibidores do antígeno de superfície da hepatite b (HBsAg), inibidores da proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico (ipi4), inibidores da ciclofilina, inibidores da entrada viral do VHB, oligonucleotídeo antisense direcionado ao mRNA viral, pequenos RNAs de interferência (siRNA) e moduladores da ddRNAi endonuclease, inibidores da ribonucelotida redutase, inibidores do antígeno E do HBV, inibidores do DNA circular covalentemente fechado (cccDNA), agonistas do receptor de farnesoide X, anticorpos do VHB, antagonistas da quimiocina CCR2, agonistas da timosina, citocinas, moduladores de nucleoproteína, estimuladores do gene 1 induzível por ácido retinóico, estimuladores de NOD2, inibidores da fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K),

inibidores da via da indoleamina-2, 3-dioxigenase (IDO), inibidores de PD-1, inibidores de PD-L1, agonistas de timosina alfa-1 recombinante, inibidores de tirosina cinase de Bruton (BTK), inibidores de KDM, inibidores de replicação de HBV, inibidores de arginase e outros fármacos contra o VHB, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00461] Em algumas modalidades, o uso em um método de tratamento ou prevenção de uma infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) em um indivíduo em necessidade do mesmo também compreende administrar um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados do grupo que consiste em adefovir (Hepsera®), fumarato de tenofovir desoproxila + emtricitabina (Truvada®), fumarato de tenofovir desoproxila (Viread®), entecavir (Baraclude®), lamivudina (Epivir-HBV®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, telbivudina (Tyzeka®), Clevudine®, emtricitabina (Emtriva®), peginterferon alfa-2b (PEG-Intron®), Multiferon®, interferon alfa 1b (Hapgen®), interferon alfa-2b (Intron A®), interferon alfa-2a pegilado (Pegasys®), interferon alfa-n1(Humoferon®), ribavirina, interferon beta-1a (Avonex®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotide, Zutectra, Shaferon, interferon alfa-2b (Axxo), Alfaferona, interferon alfa-2b, Feron, interferon-alpha 2 (CJ), Bevac, Laferonum, Vipeg, Blauferon-B, Blauferon-A, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, peginterferon alfa-2b, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferon alfa-2b, Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleucina-2 (IL-2), interleucina-2 recombinante humana (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, Intefen, Sinogen, Fukangtai, Alloferon e celmoleucina, ou um sal

farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00462] Em algumas modalidades, o uso em um método de tratamento ou prevenção de uma infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) em um indivíduo em necessidade do mesmo também compreende administrar um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados do grupo que consiste em entecavir, adefovir, fumarato de tenofovir desoproxila, tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, telbivudina e lamivudina, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00463] Em algumas modalidades, o uso em um método de tratamento ou prevenção de uma infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) em um indivíduo em necessidade do mesmo também compreende administrar um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados do grupo que consiste em tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida e hemifumarato de tenofovir alafenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00464] Em um aspecto, é fornecido aqui um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso em um método de tratamento ou prevenção de uma infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em um indivíduo em necessidade dos mesmos.

[00465] Em algumas modalidades, o uso em um método de tratamento ou prevenção de uma infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) em um indivíduo em necessidade do mesmo também compreende administrar um ou mais agentes terapêuticos adicionais, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[00466] Em algumas modalidades, o uso em um método de tratamento ou prevenção de uma infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) em um indivíduo em necessidade do mesmo também compreende administrar um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados do grupo que consiste em: fármacos de combinação para HIV, outros fármacos para o tratamento de HIV, ininidores de HIV protease, inibidores de HIV não nucleosídeo ou não nucleotídeo de transcriptase reversa, inibidores de nucleosídeo ou nucleotídeo do HIV de transcriptase reversa, inibidores de HIV integrase, inibidores da integrase de sítio não catalítico (ou alostérico) do HIV, inibidores da entrada de HIV, inibidores de maturação de HIV, agentes de reversão de latência, compostos que possuem como alvo o capsídeo de HIV, terapias imunobaseadas, inibidores de fosfatidilnositol 3-cinase (PI3K), anticorpos de HIV, anticorpos biespecíficos e proteínas terapêuticas "semelhante a anticorpo", inibidores de proteína da matriz p17 do HIV, antagonistas da IL-13, moduladores da peptidil-propil cis-trans isomerase A, inibidores da dissulfeto isomerase proteica, agonistas do receptor do complemento C5a, inibidor da DNA metiltransferase, moduladores do gene vif do HIV, antagonistas da dimerização de Vif, inibidores do fator de infectividade pelo HIV-1 viral, Inibidores da proteína TAT, moduladores de Nef do HIV-1, moduladores da tirosina cinase Hck, inibidores da cinase-3 de linhagem mista (MLK-3), inibidores do *splicing* do HIV-1, inibidores da proteína Rev, antagonistas da integrina, inibidores de nucleoproteína, moduladores de fator de splicing, domínio COMM contendo moduladores de proteína 1, inibidores de ribonuclease H de HIV, moduladores de retrociclina, inibidores de CDK-9, inibidores da não integrina 1 *grabbing* do ICAM-3 dendrítico, inibidores da proteína GAG do HIV, inibidores da proteína POL do HIV, moduladores do fator H do complemento, inibidores da ubiquitina ligase, inibidores da

desoxicitidina cinase, inibidores de cinase dependentes de ciclina, estimuladores de pró-proteína convertase PC9, inibidores de RNA helicase DDX3X dependentes de ATP, inibidores de complexo de iniciação da transcriptase reversa, Inibidores de G6PD e NADH-oxidase, realçadores farmacocinéticos, terapia gênica de HIV e vacinas contra HIV, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00467] Em algumas modalidades, o uso em um método de tratamento ou prevenção de uma infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) em um indivíduo em necessidade do mesmo também compreende administrar um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados do grupo que consiste em compostos inibidores da protease do HIV, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa do HIV, inibidores não nucleotídeos da transcriptase reversa do HIV, inibidores de nucleosídeos de HIV da transcriptase reversa, inibidores de nucleotídeos de HIV de transcriptase reversa, inibidores de integrase de HIV, inibidores de gp41, inibidores de CXCR4, inibidores de gp120, inibidores de CCR5, inibidores de polimerização do capsídeo, realçadores farmacocinéticos e outros fármacos para o tratamento de HIV, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00468] Em algumas modalidades, o uso em um método de tratamento ou prevenção de uma infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) em um indivíduo em necessidade do mesmo também compreende administrar um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados do grupo que consiste em 4′-etinil-2-fluoro-2′-deoxiadenosina, bictegravir, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir desoproxila, hemifumarato de tenofovir desoproxila, tenofovir alafenamida e hemifumarato de tenofovir alafenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável de

qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00469] Em algumas modalidades, o uso em um método de tratamento ou prevenção de uma infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) em um indivíduo em necessidade do mesmo também compreende administrar um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados do grupo que consiste em 4′-etinil-2-fluoro-2′-deoxiadenosina, bictegravir, tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida ou hemifumarato de tenofovir alafenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00470] Em algumas modalidades, o uso em um método de tratamento ou prevenção de uma infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) em um indivíduo em necessidade do mesmo também compreende administrar um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados do grupo que consiste em 4′-etinil-2-fluoro-2′-deoxiadenosina, bictegravir ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, tenofovir desoproxila, hemifumarato de tenofovir desoproxila ou fumarato de tenofovir desoproxila, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00471] Em algumas modalidades, os usos descritos aqui compreendem administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido aqui (por exemplo, um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

V. Administração

[00472] Os compostos da presente invenção (também referidos aqui como ingredientes ativos), podem ser administrados por qualquer rotina apropriada para a condição a ser tratada. Rotinas adequadas incluem oral, retal, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual),

transdérmica, vaginal e parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal e epidural) e similares. Será apreciado que a rotina preferida pode variar com, por exemplo, a condição do receptor. Uma vantagem de certos compostos descritos aqui é que eles são oralmente biodisponíveis e podem ser oralmente doseados.

[00473] Um composto da presente invenção pode ser administrado a um indivíduo de acordo com um regime de dosagem eficaz durante um período de tempo ou duração desejados, tal como pelo menos cerca de um mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 6 meses, ou pelo menos cerca de 12 meses ou mais. Em algumas modalidades, o composto é administrado em uma programação diária ou intermitente durante a vida do indivíduo.

[00474] O nível de dose específico de um composto da presente invenção para qualquer indivíduo particular variará dependendo de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, via de administração e taxa de excreção, combinação de fármacos e a gravidade da doença particular no indivíduo em terapia. Por exemplo, uma dosagem pode ser expressa como um número de miligramas de um composto aqui por quilograma de peso corporal do indivíduo (mg/kg). Dosagens entre cerca de 0,1 e 150 mg/kg podem ser apropriadas. Em algumas modalidades, cerca de 0,1 e 100 mg/kg podem ser apropriados. Em outras modalidades, uma dosagem dentre 0,5 e 60 mg/kg pode ser apropriada. A normalização de acordo com o peso corporal do indivíduo é particularmente útil ao ajustar as dosagens entre indivíduos de tamanhos amplamente díspares, tal como ocorre quando se usa o fármaco em crianças e adultos humanos ou ao converter uma dosagem eficaz em um

indivíduo não humano, tal como um cachorro em uma dosagem adequada para um indivíduo humano.

[00475] A dosagem diária pode também ser descrita como uma quantidade total de um composto descrito aqui administrado por dose ou por dia. A dosagem diária de um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou tautômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode estar entre cerca de 1 mg e 4.000 mg, entre cerca de 2.000 a 4.000 mg/dia, entre cerca de 1 a 2.000 mg/dia, entre cerca de 1 a 1.000 mg/dia, entre cerca de 10 a 500 mg/dia, entre cerca de 20 a 500 mg/dia, entre cerca de 50 a 300 mg/dia, entre cerca de 75 a 200 mg/dia, ou entre cerca de 15 a 150 mg/dia.

[00476] A dosagem ou frequência de dosagem de um composto da presente invenção pode ser ajustada durante o curso do tratamento, com base no julgamento do médico assistente.

[00477] Os compostos da presente invenção podem ser administrados a um indivíduo (por exemplo, um humano) em uma quantidade terapeuticamente eficaz. Em algumas modalidades, o composto é administrado uma vez ao dia.

[00478] Os compostos fornecidos aqui podem ser administrados por qualquer rotina e meios úteis, tal como administração oral ou parenteral (por exemplo, intravenosa). Quantidades terapeuticamente eficazes do composto podem incluir de cerca de 0,00001 mg/kg de peso corporal por dia a cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia, tais como de cerca de 0,0001 mg/kg de peso corporal por dia to cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia, ou tal como de cerca de 0,001 mg/kg de peso corporal por dia a cerca de 1 mg/kg de peso corporal por dia, ou tal como de cerca de 0,01 mg/kg de peso corporal por dia a cerca de 1 mg/kg de peso corporal por dia, ou tal como de cerca de

0,05 mg/kg de peso corporal por dia a cerca de 0,5 mg/kg de peso corporal por dia. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz do do composto fornecido aqui incluem de cerca de 0,3 mg a cerca de 30 mg por dia, ou from cerca de 30 mg a cerca de 300 mg por dia, ou de cerca de 0,3 μg a cerca de 30 mg por dia, ou de cerca de 30 μg a cerca de 300 μg por dia.

[00479] Um composto da presente invenção pode ser combinado com um ou mais agentes terapêuticos adicionais em qualquer quantidade de dosagem do composto da presente invenção (por exemplo, de 1 mg a 1000 mg de composto). Quantidades terapeuticamente eficazes podem incluir de cerca de 0,1 mg por dose a cerca de 1000 mg por dose, tal como de cerca de 50 mg por dose a cerca de 500 mg por dose, ou tal como de cerca de 100 mg por dose a cerca de 400 mg por dose, ou tal como de cerca de 150 mg por dose a cerca de 350 mg por dose, ou tal como de cerca de 200 mg por dose a cerca de 300 mg por dose, ou tal como de cerca de 0,01 mg por dose a cerca de 1000 mg por dose, ou tal como de cerca de 0,01 mg por dose a cerca de 100 mg por dose, ou tal como de cerca de 0,1 mg por dose a cerca de 100 mg por dose, ou tal como de cerca de 1 mg por dose a cerca de 100 mg por dose, ou tal como de cerca de 1 mg por dose a cerca de 10 mg por dose, ou tal como de cerca de 1 mg por dose a cerca de 1000 mg por dose. Outras quantidades terapeuticamente eficazes do composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc são cerca de 1 mg por dose, ou cerca de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, ou cerca de 100 mg por dose. Outras quantidades terapeuticamente eficazes do composto da presente invenção são cerca de 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900,

925, 950, 975, ou cerca de 1000 mg por dose.

[00480] Em algumas modalidades, os métodos descritos aqui compreendem administrar ao indivíduo uma dose diária inicial de cerca de 1 to 500 mg de um composto descrito aqui e aumentar a dose por incrementos até a eficácia clínica ser obtida. Incrementos de cerca de 5, 10, 25, 50, ou 100 mg podem ser usados para aumentar a dose. A dosagem pode ser aumentada diariamente, um dia sim, dia não, duas vezes por semana, uma vez por semana, uma uma vez a cada dusas semanas, uma vez a cada três semanas ou uma vez ao mês.

[00481] Quando administrada oralmente, a dosagem diária total para um indivíduo humano pode estar entre cerca de 1 mg e 1.000 mg, entre cerca de 10 a 500 mg/dia, entre cerca de 50 a 300 mg/dia, entre cerca de 75 a 200 mg/dia, ou entre cerca de 100 a 150 mg/dia. Em algumas modalidades, a dosagem diária total para um indivíduo humano pode ser de cerca de 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, ou 1000 mg/dia administrados em uma única dose. Em algumas modalidades, a dosagem diária total para um indivíduo humano pode ser de cerca de 200, 300, 400, 500, 600, 700, ou 800 mg/dia administrados em uma única dose. Em algumas modalidades, a dosagem diária total para um indivíduo humano pode ser de cerca de 300, 400, 500, ou 600 mg/dia administrados em uma única dose.

[00482] Em algumas modalidades, a dosagem diária total para um indivíduo humano pode ser de cerca de 100 mg/dia administrados em uma única dose. Em algumas modalidades, a dosagem diária total para um indivíduo humano pode ser de cerca de 150 mg/dia administrados em uma única dose. Em algumas modalidades, a dosagem diária total para um indivíduo humano pode ser de cerca de 200 mg/dia administrados em uma única dose. Em algumas modalidades, a dosagem diária total para um indivíduo humano pode ser de cerca de 250 mg/dia administrados em uma única dose. Em

algumas modalidades, a dosagem diária total para um indivíduo humano pode ser de cerca de 300 mg/dia administrados em uma única dose. Em algumas modalidades, a dosagem diária total para um indivíduo humano pode ser de cerca de 350 mg/dia administrados em uma única dose. Em algumas modalidades, a dosagem diária total para um indivíduo humano pode ser de cerca de 400 mg/dia administrados em uma única dose. Em algumas modalidades, a dosagem diária total para um indivíduo humano pode ser de cerca de 450 mg/dia administrados em uma única dose. Em algumas modalidades, a dosagem diária total para um indivíduo humano pode ser de cerca de 500 mg/dia administrados em uma única dose. Em algumas modalidades, a dosagem diária total para um indivíduo humano pode ser de cerca de 550 mg/dia administrados em uma única dose. Em algumas modalidades, a dosagem diária total para um indivíduo humano pode ser de cerca de 600 mg/dia administrados em uma única dose. Em algumas modalidades, a dosagem diária total para um indivíduo humano pode ser de cerca de 650 mg/dia administrados em uma única dose. Em algumas modalidades, a dosagem diária total para um indivíduo humano pode ser de cerca de 700 mg/dia administrados em uma única dose. Em algumas modalidades, a dosagem diária total para um indivíduo humano pode ser de cerca de 750 mg/dia administrados em uma única dose. Em algumas modalidades, a dosagem diária total para um indivíduo humano pode ser de cerca de 800 mg/dia administrados em uma única dose. Em algumas modalidades, a dosagem diária total para um indivíduo humano pode ser de cerca de 850 mg/dia administrados em uma única dose. Em algumas modalidades, a dosagem diária total para um indivíduo humano pode ser de cerca de 900 mg/dia administrados em uma única dose. Em algumas modalidades, a dosagem diária total para um indivíduo humano pode ser de cerca de

950 mg/dia administrados em uma única dose. Em algumas modalidades, a dosagem diária total para um indivíduo humano pode ser de cerca de 1000 mg/dia administrados em uma única dose.

[00483] Uma única dose pode ser administrada de hora em hora, diariamente, semanalmente ou mensalmente. Por exemplo, uma única dose pode ser administrada uma vez a cada 1 hora, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 ou uma vez a cada 24 horas. Uma única dose pode também ser administrada uma vez a cada 1 dia, 2, 3, 4, 5, 6, ou uma vez a cada 7 dias. Uma única dose pode também ser administrada uma vez a cada 1 semana, 2, 3, ou uma vez a cada 4 semanas. Em certas modalidades, uma única dose pode ser administrada uma vez a cada semana. Uma única dose pode também ser administrada uma vez a cada mês. Em algumas modalidades, um composto descrito aqui é administrado uma vez ao dia em um método descrito aqui. Em algumas modalidades, um composto descrito aqui é administrado duas vezes ao dia em um método descrito aqui.

[00484] A frequência de dosagem do composto da presente invenção será determinada pelas necessidades do paciente individual e pode ser, por exemplo, uma vez ou duas vezes por dia, ou mais vezes por dia. Administração do composto continua pelo tempo que for necessário para tratar a infecção por HBV, infecção por HIV, câncer, doença hiper-proliferativa, ou qualquer outra indicação descrita aqui. Por exemplo, um composto pode ser administrado a um ser humano infectado com HBV durante um período de 20 dias a 180 dias ou, por exemplo, durante um período de 20 dias a 90 dias ou, por exemplo, durante um período de 30 dias a 60 dias.

[00485] Administração pode ser intermitente, com um período de diversos ou mais dias durante o qual um paciente recebe uma dose diária do composto da presente invenção seguida por um período de diversos ou mais dias durante o qual um paciente não recebe uma

dose diária do composto. Por exemplo, um paciente pode receber uma dose do composto um dia sim, dia não, ou três vezes por semana. Novamente por meio de exemplo, um paciente pode receber uma dose do composto cada dia durante um período de 1 a 14 dias, seguido por um período de 7 a 21 dias durante o qual o paciente não recebe a dose do composto, seguido por um período subsequente (por exemplo, de 1 a 14 dias) durante o qual o paciente novamente recebe uma dose diária do composto. Períodos alternativos de administração do composto, seguidos por não administração do composto, podem ser repetidos como clinicamente requeridos para tratara o paciente.

[00486] Os compostos da presente invenção ou as composições farmacêuticas dos mesmos podem ser administrados uam, duas, três ou quatro vezes ao dia, usando qualquer modo adequado descrito acima. Além disso, a administração ou tratamento com os compostos pode ser continuado durante diversos dias; por exemplo, comumente, o tratamento pode continuar durante pelo menos 7 dias, 14 dias, ou 28 dias, durante um ciclo de tratamento. Os ciclos de tratamento são bem conhecidos em quimioterapia de câncer e são frequentemente alternados com períodos de repouso de cerca de 1 a 28 dias, comumente cerca de 7 dias ou cerca de 14 dias, entre ciclos. Os ciclos de tratamento, em outras modalidades, podem também ser contínuos.

VI. Terapia de Combinação

[00487] Em algumas modalidades, um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com um, dois, três, quatro ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com dois agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com três

agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com quatro agentes terapêuticos adicionais. O um, dois, três, quatro ou mais agentes terapêuticos adicionais podem ser agentes terapêuticos diferentes selecionados da mesma classe de agentes terapêuticos e/ou eles podem ser selecionados de classes diferentes de agentes terapêuticos.

[00488] Em algumas modalidades, quando um composto da presente invenção é combinado com um ou mais agentes terapêuticos adicionais como descrito aqui, os componentes da composição são administrados como um regimento simultâneo ou sequencial. Quando administrado sequencialmente, a combinação pode ser administrada em duas ou mais administrações.

[00489] Em algumas modalidades, um composto da presente invenção é combinado com um ou mais agentes terapêuticos adicionais em uma forma de dosagem unitária para administração simultânea a um paciente, por exemplo, como uma forma de dosagem sólida para administração oral.

[00490] Em algumas modalidades, um composto da presente invenção é coadministrado com um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

[00491] A coadministração inclui a administração de dosagens unitárias dos compostos descritos aqui antes ou depois da administração de dosagens unitárias de um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Os compostos descritos aqui podem ser administrados dentro de um período de segundos, minutos ou horas da administração de um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Por exemplo, em algumas modalidades, uma dose unitária de um composto descrito aqui é administrada primero, seguida em segundos ou minutos pela administração de uma dose unitária de um ou mais

agentes terapêuticos adicionais. Alternativamente, em outras modalidades, uma dose unitária de um ou mais agentes terapêuticos adicionais é administrada primeiro, seguida pela administração de uma dose unitária de um composto descrito aqui em segundos ou minutos. Em algumas modalidades, uma dose unitária de um composto descrito aqui é administrada primeiro, seguida, após um período de horas (por exemplo, 1 a 12 horas), pela administração de uma dose unitária de um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em outras modalidades, uma dose unitária de um ou mais agentes terapêuticos adicionais é administrada primeiro, seguida, após um período de horas (por exemplo, 1-12 horas), pela administração de uma dose unitária de um composto descrito aqui.

[00492] Em algumas modalidades um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, é formulado como um comprimido, que pode opcionalmente conter um ou mais outros compostos úteis para o tratamento da doença a ser tratada. Em certas modalidades, o comprimido pode conter outro ingrediente ativo para o tratamento da infecção por HBV, infecção por HIV, câncer, ou uma doença hiperproliferativa. Em algumas modalidades, tais comprimidos são adequados para dosagem uma vez ao dia

[00493] Também são fornecidos aqui métodos de tratamento em que um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado a um paciente em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais ou terapia. Em algumas modalidades, a dosagem diária total de um composto de Fórmula I, II, IIa, III, IV, ou V, ou a tautomer, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode ser de cerca de 300 mg/dia administrados em uma única dose for a human subject.

Terapia de combinação de VHB

[00494] Em certas modalidades, um método para o tratamento ou prevenção de uma infecção pelo VHB em um humano possuindo ou em risco de ter a infecção é fornecido, compreendendo administração a the human uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais (por exemplo, um, dois, três, quatro, um ou dois, um a três ou um a quatro) agentes terapêuticos adicionais. Em uma modalidade, um método para o tratamento de uma infecção pelo VHB em um humano possuindo ou em risco de ter a infecção é fornecido, compreendendo administração a the human uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais (por exemplo, um, dois, três, quatro, um ou dois, um a três ou um a quatro) agentes terapêuticos adicionais.

[00495] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um método para o tratamento de uma infecção por VHB, compreendendo administração a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto descrito aqui ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais (por exemplo, um, dois, três, quatro, um ou dois, um a três ou um a quatro) agentes terapêuticos adicionais que são adequados para o tratamento de uma infecção pelo VHB.

[00496] Os compostos descritos aqui podem ser usados ou combinados com um ou mais de um agente quimioterápico, um imunomodulador, um agente imunoterapêutico, um anticorpo terapêutico, uma vacina terapêutica, um anticorpo biespecífico e uma proteína terapêutica "semelhante a um anticorpo" (tais como DARTs®,

Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab), um conjugado anticorpo-fármaco (ADC), modificadores de genes ou editores de genes (como CRISPR Cas9, nucleases de dedo de zinco, endonucleases *homing*, nucleases sintéticas, TALENs), terapias celulares, como CAR-T (recepetor de célula T quimérica do antígeno) e TCR-T (um receptor de célula T criado) ou qualquer combinação dos mesmos.

[00497] Em certas modalidades, um composto de Fórmula (J) é formulado como um comprimido, que pode conter opcionalmente um ou mais outros compostos úteis para o tratamento de VHB. Em certas modalidades, o comprimido pode conter outro ingrediente ativo para o tratamento de VHB, como inibidores de 3-dioxigenase (IDO), modulador de apolipoproteína A1, inibidores de arginase, inibidores de atenuador de linfócitos B e T, inibidores de tirosina cinase de Bruton (BTK), Antagonista de quimiocina CCR2, inibidores de CD137, inibidores de CD160, inibidores de CD305, agonista e modulador de CD4, compostos direcionados a HBcAg, compostos direcionados ao antígeno central da hepatite B (HBcAg), moduladores alostéricos de proteína central, covalentemente fechado inibidores de DNA circular (cccDNA), inibidores de ciclofilina, inibidores de proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos (ipi4), inibidor de polimerase de DNA, modulador de endonuclease, modificadores epigenéticos, agonista do receptor Farnesoide X, inibidores de HBsAg, secreção de HBsAg ou inibidores de montagem, inibidores da DNA polimerase do VHB, inibidores da replicação do VHB, inibidores da RNAse do VHB, inibidores da entrada viral do VHB, inibidores do HBx, modulador da proteína do envelope grande da hepatite B, estimulador da proteína do envelope grande da hepatite B, modulador da proteína estrutural da hepatite B, inibidores do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), inibidores da secreção ou montagem do antígeno de superfície da hepatite B

(HBsAg), inibidores do antígeno E do vírus da hepatite B, inibidores da replicação do vírus da hepatite B, inibidor da proteína estrutural do vírus da hepatite I, inibidor da transcriptase reversa do HIV-1, inibidor da hialuronidase, inibidores de IAPs, agonista da IL-2, agonista de IL-7, imunomoduladores, inibidores de indoleamina-2, inibidores de ribonucleotídeo redutase, ligante de interleucina-2, inibidores de ipi4, inibidores de lisina desmetilase, inibidores de histona desmetilase, inibidores de KDM1, inibidores de KDM5, inibidores do membro 1 da subfamília G do receptor do tipo lectina de células exterminadoras, inibidores do gene 3 de ativação de linfócitos, ativadores do receptor beta de linfotoxina, moduladores de Axl, moduladores de B7-H3, moduladores de B7-H4, moduladores de CD160, moduladores de CD161, moduladores de CD27, moduladores de CD47, moduladores de CD70, moduladores de GITR, moduladores de HEVEM, moduladores de ICOS, moduladores de Mer, moduladores de NKG2A, moduladores de NKG2D, moduladores de OX40, moduladores de SIRPalpha, moduladores de TIGIT, moduladores de Tim-4, moduladores de Tyro, inibidores do polipeptídeo de cotransporte de Na+-taurocolato (NTCP), inibidores do receptor de células exterminadoras naturais 2B4, estimulador do gene NOD2, Inibidor de proteína Nucleop, moduladores de nucleoproteína, inibidores de PD-1, inibidores de PD-L1, inibidor de Peptidilprolil isomerase, inibidores de fosfatidil nositol-3 cinase (PI3K), estimulador de gene 1 induzível por ácido retinoico, inibidor da transcriptase reversa, inibidor da ribonuclease, inibidor da RNA polimerase do DNA, inibidor do gene SLC10A1, miméticos de SMAC, inibidor da tirosina cinase Src, estimulador do gene interferon (STING) agonistas, estimuladores de NOD1, inibidor da glicoproteína CD28 da superfície das células T, modulador de CD8 de glicoproteína da superfície da célula T, agonista de timosina, ligante de timosina alfa 1, inibidores Tim-3, agonista de

TLR-3, agonista de TLR-7, agonista de TLR-9, estimulador de gene TLR9, moduladores de receptor semelhante a Toll (TLR), inibidor viral da ribonucleotídeo redutase e combinações dos mesmos.

Fármacos de Combinação para VHB

[00498] Exemplos de fármacos de combinação para o tratamento de HBV incluem TRUVADA® (fumarato de tenofovir desoproxila e emtricitabina); ABX-203, lamivudina e PEG-IFN-alfa; ABX-203 adefovir e PEG-IFNalfa; e INO-1800 (INO-9112 e RG7944).

Outros Fármos de VHB

[00499] Exemplos de outros fármacos o tratamento de HBV incluem alfa-hidroxitropolonas, amdoxovir, nucleosídeos de beta-hidroxicitosina, AL-034, CCC-0975, elvucitabina, ezetimibe, ciclosporina A, gentiopicrina (gentiopicrosida), JNJ-56136379, nitazoxanide, birinapant, NJK14047, NOV-205 (molixan, BAM-205), oligotida, mivotilato, feron, GST-HG-131, levamisol, Ka Shu Ning, aloferon, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-Inter-014, ácido oleanólico, HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, *Hepuyinfen*, DasKloster 0014-01, ISA-204, Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, picrosida, DasKloster-0039, hepulantai, IMB-2613, TCM-800B, glutationa reduzida, RO-6864018, RG-7834, UB-551 e ZH-2N e os compostos descritos no US20150210682, (Roche), US 2016/0122344 (Roche), WO2015173164, WO2016023877, US2015252057A (Roche), WO16128335A1 (Roche), WO16120186A1 (Roche), US2016237090A (Roche), WO16107833A1 (Roche), WO16107832A1 (Roche), US2016176899A (Roche), WO16102438A1 (Roche), WO16012470A1 (Roche), US2016220586A (Roche) e US2015031687A (Roche).

Vacinas contra VHB

[00500] Vacinas contra o VHB incluem tanto vacinas profiláticas

quanto terapêuticas. Exemplos de vacinas profiláticas contra HBV incluem Vaxelis, Hexaxim, Heplisav, Mosquirix, vacina DTwP-HBV, Bio-Hep-B, D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101), vacina DTwP-Hepb-Hib-IPV, Heberpenta L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, Tetrabhay, vacina profilática contra hepatite B (Advax Super D), Hepatrol-07, GSK-223192A, ENGERIX B®, vacina contra hepatite B recombinante (intramuscular, Kangtai Biological Products), vacina contra hepatite B recombinante (levedura *Hansenual polymorfa*, intramuscular, Hualan Biological Engineering), vacina de antígeno de superfície de hepatite B recombinante, Bimmugen, Euforavac, Eutravac, anrix-DTaP-IPV-Hep B, HBAI-20, Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib, Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib, Comvac 4, Twinrix, Euvax-B, Tritanrix HB, Infanrix Hep B, Comvax, vacina DTP-Hib-HBV, vacina DTP-HBV, Yi Tai, Heberbiovac HB, Trivac HB, GerVax, vacina DTwP-Hep B-Hib, Bilive, Hepavax-Gene, SUPERVAX, Comvac5, Shanvac-B, Hebsulin, Recombivax HB, Revac B mcf, Revac B+, Fendrix, DTwP-HepB-Hib, DNA-001, Shan5, Shan6, vacina rhHBsAG, vacina HBI pentavalente, LBVD, Infanrix HeXa e vacina DTaP-rHB-Hib.

[00501] Exemplos de vacinas terapêutica contra VHB incluem HBsAG-HBIG complex, ARB-1598, Bio-Hep-B, NASVAC, abi-HB (intravenous), ABX-203, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774, vacina de peptídeo (epsilonPA-44), Hepatrol-07, NASVAC (NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX-6200, FP-02, FP-02.2, TG-1050, NU-500, HBVax, vacina im/TriGrid/antígeno, vacina com adjuvante Mega-CD40L, HepB-v, RG7944 (INO-1800), vacina terapêutica com base em VLP (infecção por VHB, VLP Biotech), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B, TG-1050 e Lm HBV.

Inibidores da DNA polimerase do VHB

[00502] Exemplos de inibidores da DNA polimerase do VHB

incluem adefovir (HEPSERA®), emtricitabina (EMTRIVA®), fumarato de tenofovir desoproxila (VIREAD®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, tenofovir dipivoxil, tenofovir fumarato de dipivoxila, tenofovir octadeciloxietil éster, CMX-157, besifovir, entecavir (BARACLUDE®), entecavir maleate, telbivudina (TYZEKA®), filocilovir, pradefovir, clevudina, ribavirina, lamivudina (EPIVIR-HBV®), fosfazida, famciclovir, fusolina, metacavir, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, tenofovir aspartato de desoproxila, orotato de tenofovir desoproxila e HS-10234.

Imunomoduladores

[00503] Exemplos de imunomoduladores incluem rintatolimod, cloridrato de imidol, ingaron, dermaVir, plaquenil (hidroxicloroquine), proleucina, hidroxiureia, mofetila de micofenolato (MPA) e seu derivado de éster mofetil de micofenolato (MMF), JNJ-440,WF-10,AB-452, ribavirina, IL-12, INO-9112, polietilenoimina (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, CRV-431, JNJ-0535, TG-1050, ABI-H2158, BMS-936559,GS-9688, RO-7011785, RG-7854, AB-506 ,RO-6871765, AIC-649 e IR-103.

Moduladores de Receptor Semelhante a Toll (TLR)

[00504] Moduladores de TLR incluem moduladores de TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 e TLR13. Exemplos de moduladores de TLR3 incluem rintatolimod, poly-ICLC, RIBOXXON®, Apoxxim, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475 e ND-1.1.

[00505] Exemplos de moduladores de TLR7 incluem GS-9620 (vesatolimod), GSK-2245035, imiquimod, resiquimod, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, D, telratolimod, SP-0509, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, LHC-165, RG-7854 e os compostos descritos no

US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences) e US20090047249 (Gilead Sciences).

[00506] Exemplos de moduladores de TLR8 incluem motolimod, resiquimod, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463, GS-9688 e os compostos descritos no US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), Patente norte americana No. 9670205, US20160289229, Pedido de Patente norte americano No. 15/692161 e Pedido de Patente norte americano No. 15/692093.

[00507] Exemplos de moduladores de TLR9 incluem BB-001, BB-006, CYT-003, IMO-2055, IMO-2125, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, leftolimod (MGN-1703), litenimod e CYT-003-QbG10.

[00508] Exemplos de TLR7, TLR8 e TLR9 modulators incluem os compostos descritos no WO2017047769 (Teika Seiyaku), WO2015014815 (Janssen), WO2018045150 (Gilead Sciences Inc), WO2018045144 (Gilead Sciences Inc), WO2015162075 (Roche), WO2017034986 (University of Kansas), WO2018095426 (Jiangsu Hengrui Medicine Co Ltd), WO2016091698 (Roche), WO2016075661 (GlaxoSmithKline Biologicals), WO2016180743 (Roche), WO2018089695 (Dynavax Technologies), WO2016055553 (Roche), WO2015168279 (Novartis), WO2016107536 (Medshine Discovery),

WO2018086593 (Livo (Shanghai) Pharmaceutical), WO2017106607 (Merck), WO2017061532 (Sumitomo Dainippon Pharma), WO2016023511 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical), WO2017076346 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical), WO2017046112 (Roche), WO2018078149 (Roche), WO2017040233 (3M Co), WO2016141092 (Gilead Sciences), WO2018049089 (BristolMyers Squibb), WO2015057655 (Eisai Co Ltd), WO2017001307 (Roche), WO2018005586 (BristolMyers Squibb), WO201704023(3M Co), WO2017163264 (Council of Scientific e Industrial Research (India)), WO2018046460 (GlaxoSmithKline Biologicals), WO2018047081 (Novartis), WO2016142250 (Roche), WO2015168269 (Novartis), WO201804163 (Roche), WO2018038877 (3M Co), WO2015057659 (Eisai Co Ltd), WO2017202704 (Roche), WO2018026620 (BristolMyers Squibb), WO2016029077 (Janus Biotherapeutics), WO201803143 (Merck), WO2016096778 (Roche), WO2017190669 (Shanghai De Novo Pharmatech), US09884866 (University of Minnesota), WO2017219931 (Sichuan KelunBiotech Biopharmaceutical), WO2018002319 (Janssen Sciences), WO2017216054 (Roche), WO2017202703 (Roche), WO2017184735 (IFM Therapeutics), WO2017184746 (IFM Therapeutics), WO2015088045 (Takeda Pharmaceutical), WO2017038909 (Takeda Pharmaceutical), WO2015095780 (University of Kansas), WO2015023958 (University of Kansas).

Ligantes de Receptor de Interferon

[00509] Exemplos de ligantes de receptor de interferon incluem interferon alfa-2b (INTRON A®), interferon alfa-2a pegilado (PEGASYS®), interferon alfa-1b PEGilado, interferon alfa 1b (HAPGEN®), Veldona, Infradure, Roferon-A, YPEG-interferon alfa-2a (YPEG-rhIFNalfa-2a), P-1101, Algeron, Alfarona, Ingaron (interferon gamma), rSIFN-co (composto de interferon super recombinante),

Ypeginterferon alfa-2b (YPEG-rhIFNalfa-2b), MOR-22, peginterferon alfa-2b (PEG-INTRON®), Bioferon, Novaferon, Inmutag (Inferon), MULTIFERON®, interferon alfa-n1 (HUMOFERON®), interferon beta-1a (AVONEX®), Shaferon, interferon alfa-2b (Axxo), Alfaferona, interferon alfa-2b (BioGeneric Pharma), interferon-alfa 2 (CJ), Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-A, BLAUFERON-B, Intermax Alfa, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, interferon alfa-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferon 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, interferon alfa 2b (Zydus-Cadila), interferon alfa 2a, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, interferon alfa-2b (Amega), interferon alfa-2b (Virchow), ropeginterferon alfa-2b, rHSA-IFN alfa-2a (proteína de fusão interferon alfa 2a de albumina de soro humano recombinante), rHSA-IFN alfa 2b, interferon alfa-(1b, 2a, 2b), peginterferon alfa-2b (Amega), peginterferon alfa-2a, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferon alfa-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, Layfferon, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Pegstat, rHSA-IFN alfa-2b, SFR-9216 e Interapo (Interapa).

Inibidores de Hialuronidase

[00510] Exemplos de inibidores de hialuronidase incluem astodrímero.

Iinibidores de Antígeno de Superfície de Hepatite B (HBsAg)

[00511] Exemplos de inibidores de HBsAg incluem HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP-9AC, REP-9C, REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2165, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031 e REP-006 e REP-9AC′.

[00512] Exemplos de inibidores de secreção de HBsAg incluem BM601.

Inibidores de proteína associada ao linfócito T citotóxico 4 (ipi4)

[00513] Exemplos de inibidores de proteína associada ao linfócito T

citotóxico 4 (ipi4) incluem AGEN-2041, AGEN-1884, ipilumimab, belatacept, PSI-001, PRS-010, Probody mAbs, tremelimumab e JHL-1155.

Inibidores de ciclofilina

[00514] Exemplos de inibidores de ciclofilina incluem CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019, STG-175 e os compostos descritos no US8513184 (Gilead Sciences), US20140030221 (Gilead Sciences), US20130344030 (Gilead Sciences) e US20130344029 (Gilead Sciences).

Inibidores de entrada de VBV viral

[00515] Exemplos de inibidores de entrada de VBV viral incluem Myrcludex B.

Oligonucleotídeo antissentido Direcionado ao mRNA Viral

[00516] Exemplos de oligonucleotídeo antissentido direcionado ao mRNA viral incluem ISIS-HBVRx, IONIS-HBVRx, IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404, RG-6004.

Pequenos RNAs de interferência (siRNA) e ddRNAi

[00517] Exemplos de siRNA incluem TKM-HBV (TKM-HepB), ALN-HBV, SR-008, HepB-nRNA e ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467.

[00518] Exemplos de RNA de interferência direcionado ao DNA (ddRNAi) incluem BB-HB-331.

Moduladores de Endonuclease

[00519] Exemplos de moduladores de endonuclease incluem PGN-514.

Ribonucelotide Reductase Inhibitors

[00520] Exemplos de inibidores de ribonucleotídeo reductase incluem Trimidox.

Inibidores de Antígeno E de VHB

[00521] Exemplos de inibidores do antígeno E de VHB incluem

wogonina.

Inibidores de DNA Circular Colaventemente Fechado (cccDNA)

[00522] Exemplos de inibidores de cccDNA incluem BSBI-25 e CHR-101.

Agonista de receptor de Farnesoide X

[00523] Exemplos de agonista de receptor de Farnesoide X tais como EYP-001, GS-9674, EDP-305, MET-409, Tropifexor, AKN-083, RDX-023, BWD-100, LMB-763, INV-3, NTX-023-1, EP-024297 e GS-8670.

Anticorpos de VHB

[00524] Exemplos de anticorpos de VHB direcionados aos antígenos de superfície do vírus da hepatite B incluem GC-1102, XTL-17, XTL-19, KN-003, IV Hepabulin SN e terapia com anticorpo monoclonal totalmente humano (infecção pelo vírus da hepatite B, Humabs BioMed).

[00525] Exemplos de anticorpos VHB, incluindo anticorpos monoclonais e anticorpos policlonais, incluem Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uma Big (Hepatite B Hiperimune), Omri-Hep-B, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGam B, igantibe, Niuliva, CT-P24, imunoglobulina da hepatite B (intravenosa, pH4, infecção por HBV, Shanghai RAAS Blood Products) e Fovepta (BT-088).

[00526] Anticorpos monoclonais totalmente humano incluem HBC-34.

Antagonistas de quimiocina CCR2

[00527] Exemplos de antagonistas de quimiocina CCR2 incluem propagermânio.

Agonistas de Timosina

[00528] Exemplos de agonistas de timosina incluem Timalfasina, timosina alfa 1 recombinante (GeneScience).

Citokinas

[00529] Exemplos de citocinas incluem IL-7 recombinante, CYT-107, interleucina-2 (IL-2, Immunex), interleucina-2 recombinante humana (Shenzhen Neptunus), IL-15, IL-21, IL-24 e celmoleucina.

Moduladores de Nucleoproteína

[00530] Moduladores de nucleoproteína podem ser ou inibidores de nnúcleo ou capsídeo de VHB. Exemplos de moduladores de nucleoproteína incluem GS-4882, AB-423, AT-130, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, AL-3778, BAY 41-4109, mesilato de morfotiadina, ARB-168786, ARB-880, JNJ-379, RG-7907, HEC-72702, AB-506, ABI-H0731, JNJ-440, ABI-H2158 e DVR-23.

[00531] Exemplos de inibidores de capsídeo incluem os compostos descritos no US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), US20140343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), US20130267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057 (Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche), WO2017198744 (Roche), US 20170334882 (Novira), US 20170334898 (Roche), WO2017202798 (Roche), WO2017214395 (Enanta), WO2018001944 (Roche), WO2018001952 (Roche), WO2018005881 (Novira), WO2018005883 (Novira), WO2018011100 (Roche), WO2018011160 (Roche), WO2018011162(Roche), WO2018011163 (Roche), WO2018036941 (Roche), WO2018043747 (Kyoto Univ), US20180065929 (Janssen), WO2016168619 (Indiana

University), WO2016195982 (The Penn State Foundation), WO2017001655 (Janssen), WO2017048950 (Assembly Biosciences), WO2017048954 (Assembly Biosciences), WO2017048962 (Assembly Biosciences), US20170121328 (Novira), US20170121329 (Novira).

[00532] Exemplos de inibidores de transcrição incluem os compostos descritos no WO2017013046 (Roche), WO2017016960 (Roche), WO2017017042 (Roche), WO2017017043 (Roche), WO2017061466 (Toyoma chemicals), WO2016177655 (Roche), WO2016161268 (Enanta). WO2017001853 (Redex Pharma), WO2017211791 (Roche), WO2017216685 (Novartis), WO2017216686 (Novartis), WO2018019297 (Ginkgo Pharma), WO2018022282 (Newave Pharma), US20180030053 (Novartis), WO2018045911 (Zhejiang Pharma).

Estimuladores de Gene 1 Induzível por Ácido Retinoico

[00533] Exemplos de estimuladores de gene 1 induzível de ácido retinoico 1 incluem SB-9200, SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198 e ORI-7170, RGT-100.

Estimuladores de NOD2

[00534] Exemplos de estimuladores de NOD2 incluem SB-9200.

Inibidores de fosfatidilnositol 3-cinase (PI3K)

[00535] Exemplos de inibidores de PI3K incluem idelalisib, ACP-319, AZD-8186, AZD-8835, buparlisib, CDZ-173, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib sódico, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, IPI-549, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, ME-401, VS-5584, copanlisib, CAI orotate, perifosine, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-40093, pilaralisib, BAY-1082439, puquitinib mesilato, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3023414, SAR-260301,TAK-117, HMPL-689, tenalisib, voxtalisib e CLR-1401.

Inibidores da Via de Indolamina-2,3-dioxigenase (IDO)

[00536] Exemplos de inibidores de IDO incluem epacadostate (INCB24360), resminostate (4SC-201), indoximod, F-001287, SN-35837, NLG-919, GDC-0919, GBV-1028, GBV-1012, NKTR-218 e os compostos descritos no US20100015178 (Incyte), US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.) e WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.).

Inibidores de PD-1

[00537] Exemplos de inibidores PD-1 de incluem cemiplimab, nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, BGB-108, STI-A1014, SHR-1210, PDR-001, PF-06801591, IBI-308, GB-226, STI-1110, JNJ-63723283, CA-170, durvalumab, atezolizumab e mDX-400, JS-001, Camrelizumab, Sintilimab, Sintilimab, tislelizumab, BCD-100, BGB-A333, JNJ-63723283, GLS-010 (WBP-3055), CX-072, AGEN-2034, GNS-1480 (Antagonista de eceptor de fator de crescimento epidérmico; inibidor de ligante de morte celular programada 1), CS-1001, M-7824 (proteína de fusão bifuncional PD-L1/TGF-β), Genolimzumab, BMS-936559.

Inibidores de PD-L1

[00538] Exemplos de inibidores de PD-L1 incluem atezolizumab, avelumab, AMP-224, MEDI-0680, RG-7446, GX-P2, durvalumab, KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN-PDL, STI-A1014, GS-4224, CX-072 e BMS-936559.

[00539] Exemplos de inibidores de PD-1 incluem os compostos descritos no WO2017112730 (Incyte Corp), WO2017087777 (Incyte Corp), WO2017017624, WO2014151634 (BristolMyers Squibb Co), WO201317322 (BristolMyers Squibb Co), WO2018119286 (Incyte Corp), WO2018119266 (Incyte Corp), WO2018119263 (Incyte Corp), WO2018119236 (Incyte Corp), WO2018119221 (Incyte Corp), WO2018118848 (BristolMyers Squibb Co), WO20161266460

(BristolMyers Squibb Co), WO2017087678 (BristolMyers Squibb Co), WO2016149351 (BristolMyers Squibb Co), WO2015033299 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015179615 (Eisai Co Ltd; Eisai Research Institute), WO2017066227 (BristolMyers Squibb Co), WO2016142886 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2016142852 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2016142835 (Aurigene Discovery Technologies Ltd; Individual), WO2016142833 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2018085750 (BristolMyers Squibb Co), WO2015033303 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2017205464 (Incyte Corp), WO2016019232 (3M Co; Individual; Texas A&M University System), WO2015160641 (BristolMyers Squibb Co), WO2017079669 (Incyte Corp), WO2015033301 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015034820 (BristolMyers Squibb Co), WO2018073754 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2016077518 (BristolMyers Squibb Co), WO2016057624 (BristolMyers Squibb Co), WO2018044783 (Incyte Corp), WO2016100608 (BristolMyers Squibb Co), WO2016100285 (BristolMyers Squibb Co), WO2016039749 (BristolMyers Squibb Co), WO2015019284 (Cambridge Enterprise Ltd), WO2016142894 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015134605 (BristolMyers Squibb Co), WO2018051255 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2018051254 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2017222976 (Incyte Corp), WO2017070089 (Incyte Corp), WO2018044963 (BristolMyers Squibb Co), WO2013144704 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2018013789 (Incyte Corp), WO2017176608 (BristolMyers Squibb Co), WO2018009505 (BristolMyers Squibb Co), WO2011161699 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015119944 (Incyte Corp; Merck Sharp & Dohme Corp), WO2017192961 (Incyte Corp), WO2017106634 (Incyte Corp), WO2013132317 (Aurigene Discovery

Technologies Ltd), WO2012168944 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015036927 (Aurigene Discovery Technologies Ltd),WO2015044900 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2018026971 (Arising International).

[00540] Outros exemplos de inibidores de PD-1 e/ou PDL-1 incluem os compostos descritos nos Pedidos Provisórios norte americanos números de série 62/640534, 62/736116 e 62/747029.

Timosina Alfa-1 Recombinante

[00541] Exemplos de timosina alfa-1 recombinante incluem NL-004 e timosina alfa-1 PEGilada.

Inibidores de Tirosina cinase de Bruton (BTK)

[00542] Exemplos de inibidores de BTK incluem ABBV-105, acalabrutinib (ACP-196), ARQ-531, BMS-986142, dasatinib, ibrutinib, GDC-0853, PRN-1008, SNS-062, ONO-4059, BGB-3111, ML-319, MSC-2364447, RDX-022, X-022, AC-058, RG-7845, spebrutinib, TAS-5315, TP-0158, TP-4207, HM-71224, KBP-7536, M-2951, TAK-020, AC-0025 e os compostos descritos no US20140330015 (Ono Pharmaceutical), US20130079327 (Ono Pharmaceutical) e US20130217880 (Ono Pharmaceutical).

Inibidores de KDM

[00543] Exemplos de inibidores de KDM5incluem os compostos descritos no WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics) e US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quanticel), US20140171432, US20140213591 (Quanticel), US20160039808 (Quanticel), US20140275084 (Quanticel), WO2014164708 (Quanticel).

[00544] Exemplos de inibidores de KDM1incluem os compostos descritos no US9186337B2 (Oryzon Genomics), GSK-2879552 e RG-

6016.

Agonistas de STING

[00545] Exemplos de agonistas de STING incluem SB-11285, AdVCA0848, STINGVAX e os compostos descritos no WO 2018065360 (Biolog Life Science Institute Forschungslabor und Biochemica-Vertrieb GmbH, Germany), WO 2018009466 (Aduro Biotech), WO 2017186711 (InvivoGen), WO 2017161349 (Immune Sensor), WO 2017106740 (Aduro Biotech), US 20170158724 (Glaxo Smithkiline), WO 2017075477 (Aduro Biotech), US 20170044206 (Merck), WO 2014179760 (University of California), WO2018098203 (Janssn), WO2018118665 (Merck), WO2018118664 (Merck), WO2018100558 (Takeda), WO2018067423 (Merck), WO2018060323 (Boehringer).

Inibidores de transcriptase reversa de não nucleosídeo (NNRTI)

[00546] Exemplos de NNRTI incluem os compostos descritos no WO2018118826 (Merck), WO2018080903(Merck), WO2018119013 (Merck), WO2017100108 (Idenix), WO2017027434 (Merck), WO2017007701 (Merck), WO2008005555 (Gilead).

Inibidores de Replicação de HBV

[00547] Exemplos de inibidores de replicação do vírus da hepatite B incluem isotiafludina, IQP-HBV, RM-5038 e Xingantie.

Inibidores de Arginase

[00548] Exemplos de inibidores de Arginase incluem CB-1158, C-201 e resminostate.

Terapia Gênica e Terapia Celular

[00549] Terapia gênica e terapia cellular incluem a modificação genética para silenciar um gene; abordagens genéticas para matar diretamente as células infectadas; a infusão de células imunológicas projetadas para substituir a maior parte sistema imunológico do próprio paciente para aumentar a resposta imunológica às células infectadas,

ou ativar o sistema imunológico do próprio paciente para matar as células infectadas, ou encontrar e matar as células infectadas; as abordagens genéticas para modificar a atividade celular para também alterar a responsividade imunológica endógena contra a infecção.

Editores de Gene

[00550] Exemplos de sistemas de edição de genoma incluem um sistema CRISPR/Cas9, um sistema de nuclease de dedo de zinco, um sistema TALEN, um sistema de endonucleases *homing* e um sistema de meganuclease; por exemplo, eliminação de cccDNA por meio de clivagem direcionada e alteração de um ou mais genes do vírus da hepatite B (VHB). Alterar (por exemplo, reduzir e/ou eliminar) o genee *PreC,* C, *X, PreSI, PreS2,* S, *P ou SP* refere-se a (1) reduzir ou eliminar a expressão de gene *PreC,* C, *X, PreSI, PreS2,* S, *P ou SP*, (2) interferir com o Pré-núcleo, Núcleo, Proteína X, Proteína de superfície longa, proteína de superfície média, proteína S (também conhecida como antígeno HBs e HBsAg), proteína polimerase, e/ou função de proteína ligada à hepatite B (HBe, HBc, HBx, PreS1, PreS2, S, Pol, e/ou HBSP) ou (3) reduzir ou eliminar os níveis intracelulares, séricos e/ou intraparenquimais de HBe, HBc, HBx, LHBs, MHBs, SHBs, Pol, e/ou proteínas HBSP. A redução de um ou mais dos genes *PreC,* C, *X, PreSI, PreS2,* S, *P* e/ou *SP* é realizada direcionando os gentes dentro do cccDNA de VHB e/ou DNA do VHB integrado.

Terapia com célula *T CAR*

[00551] A terapia com células T CAR inclui uma população de células efetoras imunes projetadas para expressar um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende um domínio de ligação ao antígeno de VHB. A célula imune efetora é uma célula T ou uma célula NK. Em algumas modalidades, a célula T é uma célula T CD4+, uma célula T CD8 + ou uma combinação das mesmas. As células podem ser autólogas ou alogênicas.

Terapia com célula *T TCR*

[00552] A terapia com células T TCR inclui células T que expressam receptores de células T específicos para VHB. As células T TCR são projetadas para atingir peptídeos derivados de VHB apresentados na superfície de células infectadas por vírus. Em algumas modalidades, as células T expressam o TCR específico do antígeno de superfície do VHB (HBsAg). Exemplos de terapia de TCR-T direcionada ao tratamento de VHB incluem LTCR-H2-1.

[00553] Em outra modalidade específica, um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com um inibidor da DNA polimerase do VHB, um ou dois agentes terapêuticos adicionais selecionados do grupo que consiste em imunomoduladores, moduladores de TLR, inibidores de HBsAg, inibidores de secreção ou montagem de HBsAg, vacinas terapêuticas contra VHB, anticorpos de VHB e anticorpos de VHB direcionados aos antígenos de superfície do vírus da hepatite B e anticorpos biespecíficos e proteínas terapêuticas "semelhantes a anticorpos" (tais como DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab ou anticorpos semelhantes a TCR), inibidores de ciclofilina, estimuladores do gene 1 induzível por ácido retinóico, estimuladores de receptores semelhantes a RIG-I, inibidores de PD-1, inibidores de PD-L1, inibidores de arginase, inibidores de PI3K, inibidores de IDO e estimuladores de NOD2 e um ou dois agentes terapêuticos adicionais selecionados do grupo que consiste em inibidores de entrada viral de VHB, inibidores de NTCP, inibidores de HBx, inibidores de cccDNA, anticorpos de VHB direcionados aos antígenos de superfície do vírus da hepatite B, siRNA, agentes de terapia gênica de miRNA, sshRNAs, inibidores de KDM5 e moduladores de nucleoproteína (núcleo de VHB ou moduladores de proteína de capsídeo).

[00554] Em outra modalidade específica, um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com um inibidor da DNA polimerase do VHB e pelo menos um segundo agente terapêutico adicional selecionado do grupo que consiste em: imunomoduladores, moduladores de TLR, inibidores de HBsAg, vacinas terapêuticas contra VHB, anticorpos de VHB incluindo anticorpos de VHB direcionados aos antígenos de superfície do vírus da hepatite B e anticorpos biespecíficos e proteínas terapêuticas "semelhante a anticorpo" (tais como DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab, ou anticorpos semelhantes a TCR), inibidores de ciclofilina, estimuladores de gene 1 induzível por ácido retinoico 1, estimuladores de receptores semelhantes a RIG-I, inibidores de PD-1, inibidores de PD-L1, inibidores de arginase, inibidores de PI3K, inibidores de IDO e estimuladores de NOD2.

[00555] Em outra modalidade específica, um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com um inibidor da DNA polimerase do VHB e pelo menos um segundo agente terapêutico adicional selecionado do grupo que consiste em: inibidores de entrada viral do VHB, inibidores de NTCP, inibidores de HBx, inibidores de cccDNA, anticorpos de VHB direcionados aos antígenos de superfície do vírus da hepatite B, siRNA, agentes de terapia gênica de miRNA, sshRNAs, inibidores de KDM5 e moduladores de nucleoproteína (inibidores de proteína capsídeo ou núcleo do VHB).

[00556] Em uma modalidade particular, um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com compostos tais como aqueles descritos na Publicação norte americana nº 2010/0143301 (Gilead Sciences), Publicação norte americana nº 2011/0098248 (Gilead Sciences), Publicação norte americana nº 2009/0047249 (Gilead Sciences), Patente norte america nº 8722054

(Gilead Sciences), Publicação norte americana nº 2014/0045849 (Janssen), Publicação norte americana nº 2014/0073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), Publicação norte americana nº 2014/0350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), Publicação norte americana nº 2008/0234251 (Array Biopharma), Publicação norte americana nº 2008/0306050 (Array Biopharma), Publicação norte americana nº 2010/0029585 (Ventirx Pharma), Publicação norte americana nº 2011/0092485 (Ventirx Pharma), US2011/0118235 (Ventirx Pharma), Publicação norte americana nº 2012/0082658 (Ventirx Pharma), Publicação norte americana nº 2012/0219615 (Ventirx Pharma), Publicação norte americana nº 2014/0066432 (Ventirx Pharma), Publicação norte americana nº 2014/0088085 (Ventirx Pharma), Publicação norte americana nº 2014/0275167 (Novira Therapeutics), Publicação norte americana nº 2013/0251673 (Novira Therapeutics), Patente norte america nº 8513184 (Gilead Sciences), Publicação norte americana nº 2014/0030221 (Gilead Sciences), Publicação norte americana nº 2013/0344030 (Gilead Sciences), Publicação norte americana nº 2013/0344029 (Gilead Sciences), US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), Publicação norte americana nº 2014/0343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), Publicação norte americana nº 2013/0267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057 (Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258

(Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche), US20100015178 (Incyte), US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.), Publicação norte americana nº 2014/0330015 (Ono Pharmaceutical), Publicação norte americana nº 2013/0079327 (Ono Pharmaceutical), Publicação norte americana nº 2013/0217880 (Ono pharmaceutical), WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics) e US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quanticel), US20140171432, US20140213591 (Quanticel), US20160039808 (Quanticel), US20140275084 (Quanticel), WO2014164708 (Quanticel), US9186337B2 (Oryzon Genomics) e outros fármacos para o tratamento de HBV e combinações dos mesmos.

Terapia de combinação de HIV

[00557] Em certas modalidades, um método para o tratamento ou prevenção de uma infecção por HIV em um humano ou animal possuindo ou em risco de ter a infecção é fornecido, compreendendo administração ao humano ou animal uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais (por exemplo, um, dois, três, um ou dois, ou um a três) agentes terapêuticos adicionais. Em uma modalidade, um método para o tratamento de uma infecção por HIV em um humano ou animal possuindo ou em risco de ter a infecção é fornecido, compreendendo administração ao humano ou animal uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais (por exemplo,

um, dois, três, um ou dois, ou um a três) agentes terapêuticos adicionais.

[00558] Em uma modalidade, composições farmacêuticas que compreendem um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com um ou mais (por exemplo, um, dois, três, um ou dois, ou um a três) agentes terapêuticos adicionais e um veículo, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável são fornecidas.

[00559] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um método para o tratamento de uma infecção por HIV, compreendendo administração a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes terapêuticos adicionais que são adequados para o tratamento de uma infecção por HIV.

[00560] Em certas modalidades, os compostos descritos aqui são formulados como um comprimido, que podem opcionalmente conter um ou mais outros compostos úteis para o tratamento de HIV. Em certas modalidades, o comprimido pode conter outro ingrediente ativo para o tratamento de HIV, tal como ininidores de HIV protease, inibidores de HIV não nucleosídeo ou não nucleotídeo de transcriptase reversa, inibidores de nucleosídeo ou nucleotídeo do HIV de transcriptase reversa, inibidores de HIV integrase, inibidores da integrase de sítio não catalítico (ou alostérico) do HIV, realçadores farmacocinéticos, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00561] Em certas modalidades, tais comprimido são adequados para dosagem uma vez ao dia.

[00562] Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional pode ser an anti-HIV agent. Em algumas modalidades, o agente

terapêutico adicional é selecionado do grupo que consiste em fármacos de combinação de HIV, ininidores de HIV protease, inibidores de HIV não nucleosídeo ou não nucleotídeo de transcriptase reversa, inibidores de nucleosídeo ou nucleotídeo do HIV de transcriptase reversa, inibidores de HIV integrase, inibidores da integrase de sítio não catalítico (ou alostérico) do HIV, inibidores da entrada de HIV, inibidores de maturação de HIV, imunomoduladores, agentes imunoterapêuticos, conjugados de anticorpo-fármaco, modificadores de gene, editores de gene (tais como CRISPR/Cas9, dedo de zinco nucleases, nucleases *homing*, nucleases sintéticas, TALENs), terapias celulares (tais como célula T receptora de antígeno quimérico, receptores de célula T CAR e T projetada, TCR-T), agentes de reversão de latência, compostos que possuem como alvo o capsídeo de HIV (incluindo inibidores de capsídeo), terapias imunobaseadas, inibidores de fosfatidilnositol 3-cinase (PI3K), antagonistas de alfa-4/beta-7, anticorpos de HIV, anticorpos biespecíficos e proteínas terapêuticas "semelhante a anticorpo", inibidores de proteína da matriz p17 do HIV, antagonistas da IL-13, moduladores da peptidil-propil *cis-trans* isomerase A, inibidores da dissulfeto isomerase proteica, agonistas do receptor do complemento C5a, inibidor da DNA metiltransferase, moduladores do gene vif do HIV, antagonistas da dimerização de Vif, inibidores do fator de infectividade pelo HIV-1 viral, Inibidores da proteína TAT, moduladores de Nef do HIV-1, moduladores da tirosina cinase Hck, inibidores da cinase-3 de linhagem mista (MLK-3), inibidores do *splicing* do HIV-1, inibidores da proteína Rev, antagonistas da integrina, inibidores de nucleoproteína, moduladores de fator de *splicing*, domínio COMM contendo moduladores de proteína 1, inibidores de ribonuclease H de HIV, moduladores de retrociclina, inibidores de CDK-9, inibidores da não integrina 1 *grabbing* do ICAM-3 dendrítico, inibidores da proteína

GAG do HIV, inibidores da proteína POL do HIV, moduladores do fator H do complemento, inibidores da ubiquitina ligase, inibidores da desoxicitidina cinase, inibidores de cinase dependentes de ciclina, estimuladores de pró-proteína convertase PC9, inibidores de RNA helicase DDX3X dependentes de ATP, inibidores de complexo de iniciação da transcriptase reversa, Inibidores de G6PD e NADH-oxidase, realçadores farmacocinéticos, terapia gênica de HIV, vacinas contra HIV e other HIV therapeutic agents, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00563] Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional é selecionado do grupo que consiste em fármacos de combinação para HIV, outros fármacos para o tratamento de HIV, inibidores da HIV protease, inibidores de transcriptase reversa do HIV, inibidores de HIV integrase, inibidores da integrase de sítio não catalítico (ou alostérico) do HIV, inibidores da entrada do HIV (fusão), inibidores de maturação de HIV, agentes de reversão de latência, inibidores de capsídeo, terapias imunobaseadas, inibidores de PI3K, anticorpos de HIV e anticorpos biespecíficos e proteínas terapêuticas "semelhante a anticorpo", ou quaisquer combinações dos mesmos.

Fármacos de Combinação de HIV

[00564] Exemplos de fármacos de combinação incluem ATRIPLA® (efavirenz, fumarato de tenofovir desoproxila e emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, fumarato de tenofovir desoproxila e emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistate, fumarato de tenofovir desoproxila e emtricitabina); TRUVADA® (fumarato de tenofovir desoproxila e emtricitabina; TDF+FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida e emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina e rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistate e elvitegravir); BIKTARVY® (bictegravir, emtricitabina, tenofovir alafenamida);

darunavir, hemifumarato de tenofovir alafenamida, emtricitabina e cobicistate; efavirenz, lamivudina e fumarato de tenofovir desoproxila; lamivudina e fumarato de tenofovir desoproxila; tenofovir e lamivudina; tenofovir alafenamida e emtricitabina; hemifumarato de tenofovir alafenamida e emtricitabina; hemifumarato de tenofovir alafenamida, emtricitabina e rilpivirina; hemifumarato de tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistate e elvitegravir; COMBIVIR® (zidovudine e lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir e lamivudina; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; lopinavir e ritonavir); TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir e lamivudina); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina e lamivudina; ABC+AZT+3TC); atazanavir e cobicistate; sulfato de atazanavir e cobicistate; sulfato de atazanavir e ritonavir; darunavir e cobicistate; dolutegravir e rilpivirina; dolutegravir e cloridrato de rilpivirina; dolutegravir, sulfato de abacavir e lamivudina; lamivudina, nevirapine e zidovudina; raltegravir e lamivudina; doravirina, lamivudina e fumarato de tenofovir desoproxila; doravirina, lamivudina e tenofovir desoproxila; dolutegravir + lamivudina, lamivudina + abacavir + zidovudina, lamivudina + abacavir, lamivudina + fumarato de tenofovir desoproxila, lamivudina + zidovudina + nevirapine, lopinavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudina, lopinavir + ritonavir + zidovudina + lamivudina, tenofovir + lamivudina e fumarato de tenofovir desoproxila + emtricitabina + cloridrato de rilpivirina, lopinavir, ritonavir, zidovudina e lamivudina; Vacc-4x e romidapsin; e APH-0812, ou quaisquer combinações dos mesmos.

Inibidores da HIV Protease

[00565] Exemplos de inibidores de HIV protease incluem amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, fosamprenavir cálcico, indinavir, sulfato de indinavir, lopinavir, nelfinavir, nelfinavir mesilato, ritonavir, saquinavir, saquinavir mesilato,

tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008 e TMC-310911.

Inibidores de Transcriptase Reversa do HIV

[00566] Exemplos de inibidores de não nucleosídeo ou não nucleotídeo de transcriptase reversa do HIV incluem dapivirina, delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinan, nevirapina, rilpivirina, ACC-007, AIC-292, KM-023, PC-1005 e VM-1500.

[00567] Exemplos de inibidores de nucleosídeo ou nucleotídeo de transcriptase reversa do HIV incluem adefovir, adefovir dipivoxil, azvudine, emtricitabina, tenofovir, tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir desoproxila, hemifumarato de tenofovir desoproxila, VIDEX® e VIDEX EC® (didanosina, ddl), abacavir, sulfato de abacavir, alovudina, apricitabina, censavudina, didanosina, elvucitabina, festinavir, fosalvudine tidoxil, CMX-157, dapivirina, doravirina, etravirina, OCR-5753, orotato de tenofovir desoproxila, fozivudina tidoxil, lamivudina, fosfazid, estavudina, zalcitabina, zidovudina, GS-9131, GS-9148, MK-8504 e KP-1461.

Inibidores de HIV Integrase

[00568] Exemplos de inibidores de HIV integrase incluem elvitegravir, curcumina, derivados da curcumina, ácido chicórico, derivados do ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados do ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados do aurintricarboxílico ácido, éster fenetílico do ácido cafeico, derivados do éster fenetílico do ácido cafeico, tirfostina, derivados da tirfostina, quercetina, derivados da quercetina, raltegravir, dolutegravir, JTK-351, bictegravir, AVX-15567, cabotegravir (injetável de ação prolongada), derivados de diceto quinolin-4-1, inibidor de integrase-LEDGF, ledgins, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-37 1056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC- 699173, NSC-699174, ácido

estilbenodissulfônico, T-169 e cabotegravir.

[00569] Exemplos de inibidores de sítio não catalítico de HIV ou da integrase alostéricos (NCINI) incluem CX-05045, CX-05168 e CX-14442.

Inibidores da Entrada do HIV

[00570] Exemplos de Inibidores da entrada do HIV (fusão) incluem cenicriviroc, inibidores de CCR5, inibidores de gp41, inibidores de ligação ao CD4, inibidores de gp120 e inibidores de CXCR4.

[00571] Exemplos de CCR5 inibidores de incluem aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), anti-GP120/CD4 ou CCR5 anticorpos biespecíficos, B-07, MB-66, polipeptídeo C25P, TD-0680 e vMIP (Haimipu).

[00572] Exemplos de gp41 inibidores de incluem albuvirtida, enfuvirtida, BMS-986197, enfuvirtida biobetter, enfuvirtida biossimilar, inibidores de fusão ao HIV-1 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, trímero de PIE-12 e sifuvirtida.

[00573] Exemplos de inibidores de ligação ao CD4 incluem ibalizumab e análogos de CADA.

[00574] Exemplos de inibidores de gp120 incluem Radha-108 (receptol) 3B3-PE38, BanLec, nanomedicina baseada em bentonita, fostemsavir trometamina, IQP-0831 e BMS-663068.

[00575] Exemplos de inibidores de CXCR4incluem plerixafor, ALT-1188, peptídeo N15 e vMIP (Haimipu).

Inibidores de Maturação do HIV

[00576] Exemplos de inibidores de maturação de HIV incluem BMS-955176 e GSK-2838232.

Agentes de reversão de latência

[00577] Exemplos de agentes de reversão de latência incluem inibidores de histona deacetilase (HDAC), inibidores de proteasoma

tais como velcade, ativadores da proteína cinase C (PKC), inibidores de Smyd2, inibidores de BET-bromodomínio 4 (BRD4), ionomicina, PMA, SAHA (ácido suberanilo-hidroxâmico, ou suberoíla, anilida e ácido hidroxâmico), AM-0015, ALT-803, NIZ-985, NKTR-255, anticorpos de modulação de IL-15, JQ1, disulfiram, anfotericina B e inibidores de ubiquitina tais como análogos de largazol e GSK-343.

[00578] Exemplos de inibidores de HDAC incluem romidapsina, vorinostato e panobinostato.

[00579] Exemplos de PKC activators incluem indolactam, prostratina, ingenol B e DAG-lactonas.

Inibidores de capsídeo

[00580] Exemplos de inibidores de capsídeo incluem inibidores de polimerização do capsídeo ou compostos de ruptura de capsídeo, inibidores de nucleocapsídeo p7 do HIV (NCp7) tais como azodicarbonamida, inibidores de proteína do capseídeo p24 do HIV, séries AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 e AVI-CAN1-15.

Terapias imunobaseadas

[00581] Exemplos de terapias imunobaseadas incluem moduladores de receptores semelhantes a Toll tais como TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 e TLR13; moduladores de proteína de morte celular programada 1 (Pd-1); moduladores de ligante de morte 1 (Pd-L1); moduladores de IL-15; DermaVir; interleucina-7; plaquenil (hidroxicloroquina); proleucina (aldesleucina, IL-2); interferon alfa; interferon alfa-2b; interferon alfa-n3; interferon alfa pegilado; interferon gama; hidroxiureia; mofetila de micofenolato (MPA) e seu derivado de éster mofetil de micofenolato (MMF); ribavirin; rintatolimod, polietilenoimina polímera (PEI); gepon; rintatolimod; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107; interleucina-15/proteína de fusão Fc; normferon; peginterferon alfa-2a; peginterferon alfa-2b; interleucina-15 recombinante; RPI-MN; GS-

9620; moduladores de STING; moduladores de RIG-I; moduladores de NOD2; e IR-103.

[00582] Exemplos de TLR8 moduladores de incluem motolimod, resiquimod, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463 e aqueles descritos no US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (VentirxPharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), Patente norte americana nº 9670205 (Gilead Sciences Inc.), US20160289229 (Gilead Sciences Inc.), Publicação da Patente norte americana nº 15/692161 (Gilead Sciences Inc.) e Publicação da Patente norte americana nº 15/692093 (Gilead Sciences Inc.).

Inibidores de fosfatidilnositol 3-cinase (PI3K)

[00583] Exemplos de inibidores de PI3K incluem idelalisib, alpelisib, buparlisib, orotato de CAI, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panulisib, perifosina, pictilisib, pilaralisib, puquitinib mesilato, rigosertib, rigosertib sódico, sonolisib, taselisib, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765 e ZSTK-474.

Antagonistas de alfa-4/beta-7

[00584] Exemplos de antagonistas de integrina alfa-4/beta-7

incluem PTG-100, TRK-170, abrilumab, etrolizumab, metila carotegraste e vedolizumab.

Anticorpos de HIV, anticorpos biespecíficos e *proteínas terapêuticas "semelhante a anticorpo"*

[00585] Exemplos de anticorpos de HIV, anticorpos biespecíficos e proteínas terapêuticas "semelhante a anticorpo" incluem DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab, bnABs (anticorpos anti-HIV-1 amplamente neutralizantes), BMS-936559, TMB-360 e aqueles direcionados a gp120 ou gp41 de HIV, moléculas de recrutamento de anticorpos direcionadas a HIV, anticorpos monoclonais anti-CD63, anticorpos anti-GB vírus C, anti-GP120/CD4, CCR5 um biespecíficos, anticorpos de domínio único anti-nef, anticorpo anti-Rev, anticorpos anti-CD18 derivados de camelídeos, anticorpos anti-ICAM-1 derivados de camelídeos, DCVax-001, anticorpos direcionados a gp140, anticorpos terapêuticos baseados em gp41, mAbs humanos recombinantes (PGT-121), ibalizumab, Immuglo e MB-66.

[00586] Outros exemplos incluem bavituximab, UB-421, C2F5, 2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 8ANC195, 3BNC117, 3BNC60, 10-1074, PGT145, PGT121, PGT-151, PGT-133, MDX010 (ipilimumab), DH511, N6, VRC01 PGDM1400, A32, 7B2, 10E8, 10E8v4, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, VRC-07-523, VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, MGD-014 e VRC07.

[00587] Exemplos adicionais de anticorpos biespecíficos de HIV incluem MGD014.

Realçadores farmacocinéticos

[00588] Exemplos de realçadores farmacocinéticos incluem cobicistate e ritonavir.

Vacinas contra HIV

[00589] Exemplos de vacinas contra HIV incluem vacinas de

peptídeo, vacinas de proteína de subunidade recombinante, vacinas de vetor vivo, vacinas de DNA, vacinas de peptídeo derivadas de CD4, combinações de vacina, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vacina monomérica gp120 HIV-1 subtipo C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovírus-5 recombinante de DNA multiclade (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, vacina HIV-TriMix-mRNA, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacinas com adjuvante de poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vacina rVSVIN HIV-1 gag, vacina SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, Ad26.Mod.HIV vaccine, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001 e vacinas de partículas tipo vírus tais como vacina de pseudovírion, CombiVICHvac, vacina de fusão de LFn-p24 B/C, vacina de DNA com base em GTU, vacina HIV gag/pol/nef/env DNA, vacina contra HIV anti-TAT, vacina de polipeptídeos conjugados, vacinas de célula dendrítica, vacina de DNA com base em gag, GI-2010, vacina gp41 HIV-1, vacina contra HIV (adjuvante PIKA), vacinas de peptídeo híbrido epítopo I i-key/MHC classe II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, vacina multiclade Env, vacina MVA, Pennvax-GP, vacina gag de vetor HCMV deficiente em pp71, vacina de peptídeo recombinante (infecção por HIV), NCI, vacina rgp160 HIV, vacina anti-HIV ativa, SCB-703, vacina Tat Oyi, TBC-M4, vacina terapêutica contra HIV, UBI HIV gp120, Vacc-4x + romidapsina,

vacina de polipeptídeo de variante gp120, vacina rAd5 gag-pol env A/B/C, DNA.HTI e MVA.HTI.

Agentes Terapêuticos de HIV Adicionais

[00590] Exemplos de agentes terapêuticos de HIV adicionais incluem os compostos descritos no WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) e WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

[00591] Exemplos de outros fármacos para o tratamento de HIV incluem acemannan, alisporivir, BanLec, deferiprona, Gamimune, metencefalina, naltrexona, Prolastina, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, ácido 1,5-dicaffeoilquínico, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, terapia gênica AAV-eCD4-Ig, terapia gênica MazF, BlockAide, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo e VIR-576.

Terapia Gênica e Terapia Celular

[00592] Terapia gênica e terapia cellular incluem a modificação genética para silenciar um gene; abordagens genéticas para matar diretamente as células infectadas; a infusão de células imunológicas

projetadas para substituir a maior parte sistema imunológico do próprio paciente para aumentar a resposta imunológica às células infectadas, ou ativar o sistema imunológico do próprio paciente para matar as células infectadas, ou encontrar e matar as células infectadas; as abordagens genéticas para modificar a atividade celular para também alterar a responsividade imunológica endógena contra a infecção.

[00593] Exemplos de terapia celular dendrítica incluem AGS-004.

Editores de gene

[00594] Exemplos de sistemas de edição de gene incluem um sistema CRISPR/Cas9, um sistema de dendo de zinco nuclease, um sistema TALEN, um sistema *homing* endonucleases e um sistema meganuclease.

[00595] Exemplos de sistemas de CRISPR/Cas9 direcionados ao HIV incluem EBT101.

Terapia com célula *T CAR*

[00596] Terapia com célula T CAR inclui uma população de células efetoras imunes projetadas para expressar um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que um CAR compreende um domínio de ligação ao antígeno de HIV. Os antígenos de HIV incluem uma proteína do envelope de HIV ou uma porção do mesmo, gp120 ou uma porção do mesmo, um sítio de ligação a CD4 em gp120, o um sítio de ligação induzido por CD4 em gp120, N glican em gp120, o V2 de gp120 e a região proximal de membrana de gp41. Em algumas modalidades, a célula efetora imune é um célula T ou uma célula NK. Em algumas modalidades, a célula T é uma célula T CD4+, célula T CD8+, ou uma combinação das mesmas.

[00597] Exemplos de terapia com célula T CAR de HIV incluem VC-CAR-T.

Terapia com célula *T TCR*

[00598] Terapia com célula T TCR inclui células T projetadas para

atingir os peptídeo derivados de HIV presentes na superfície de células infectadas por vírus.

[00599] Será apreciado por aqueles versados na técnica que os agentes terapêuticos adicionais listados acima podem ser incluídos em mais de uma das classes listadas acima. As classes particulares não se destinam a limitar a funcionalidade dos compostos listados nestas classes.

[00600] Em uma modalidade específica, um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com um inibidor nucleosídeo ou nucleotídeo de HIV de transcriptase reversa e um inibidor não nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa. Em outra modalidade específica, um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com um inibidor de nucleosídeo ou nucleotídeo de HIV de transcriptase reversa e um composto de inibição de HIV. Em uma modalidade adicional, um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com um inibidor de nucleosídeo ou nucleotídeo de HIV de transcriptase reversa, um inibidor não nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa e um potenciador farmacocinético. Em certas modalidades, um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com pelo menos um inibidor nucleosídeo de HIV de transcriptase reversa, um inibidor de integrase e um potenciador farmacocinético. Em outra modalidade, um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com dois inibidores de nucleosídeo ou nucleotídeo do HIV de transcriptase reversa.

[00601] Em uma modalidade particular, um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com um, dois, três, quatro ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados de ATRIPLA® (efavirenz, fumarato de tenofovir

desoproxila e emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, fumarato de tenofovir desoproxila e emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistate, fumarato de tenofovir desoproxila e emtricitabina); TRUVADA® (fumarato de tenofovir desoproxila e emtricitabina; TDF +FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida e emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina e rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistate e elvitegravir); BIKTARVY® (bictegravir, emtricitabina, tenofovir alafenamida); adefovir; adefovir dipivoxil; cobicistate; emtricitabina; tenofovir; tenofovir desoproxila; fumarato de tenofovir desoproxila; tenofovir alafenamida; hemifumarato de tenofovir alafenamida; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir e lamivudina); dolutegravir, sulfato de abacavir e lamivudina; raltegravir; raltegravir e lamivudina; maraviroc; enfuvirtide; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir e ritonavir); COMBIVIR® (zidovudina e lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir e lamivudina; ABC+3TC); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina e lamivudina; ABC+AZT+3TC); rilpivirina; cloridrato de rilpivirina; sulfato de atazanavir e cobicistate; atazanavir e cobicistate; darunavir e cobicistate; atazanavir; sulfato de atazanavir; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; sulfato de atazanavir e ritonavir; darunavir; lamivudina; prolastin; fosamprenavir; fosamprenavir cálcico efavirenz; etravirina; nelfinavir; nelfinavir mesilato; interferon; didanosina; stavudine; indinavir; sulfato de indinavir; tenofovir e lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; saquinavir mesilato; aldesleukin; zalcitabine; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilato de delavirdina; Radha-108 (receptol); lamivudina e fumarato de tenofovir desoproxila; efavirenz, lamivudina e fumarato de tenofovir desoproxila; fosfazid; lamivudina, nevirapina e zidovudina; abacavir; e sulfato de abacavir.

[00602] Em uma modalidade particular, um composto descrito aqui,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir desoproxila, hemifumarato de tenofovir desoproxila, tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, ou bictegravir.

[00603] Em uma modalidade particular, um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com tenofovir, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir desoproxila, tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, ou bictegravir.

[00604] Em uma modalidade particular, um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com um primeiro agente terapêutico adicional selecionado do grupo que consiste em sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir desoproxila, tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida e bictegravir e um segundo agente terapêutico adicional selecionado do grupo que consiste em emtricitabina e lamivudina.

[00605] Em uma modalidade particular, um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com um primeiro agente terapêutico adicional selecionado do grupo que consiste em tenofovir, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir desoproxila, tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida e bictegravir e um segundo agente terapêutico adicional, em que um segundo agente terapêutico adicional é emtricitabina.

[00606] Um composto como descrito aqui pode ser combinado com um ou mais agentes terapêuticos adicionais em qualquer quantidade de dosagem do composto (por exemplo, de 1 mg a 500 mg de composto).

[00607] Em certas modalidades, um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com 5 a 30

mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, ou tenofovir alafenamida e 200 mg de emtricitabina. Em certas modalidades, um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com 5 a 10, 5 a 15, 5 a 20, 5 a 25, 25 a 30, 20 a 30, 15 a 30, ou 10 a 30 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, ou tenofovir alafenamida e 200 mg de emtricitabina. Em certas modalidades, um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com 10 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, ou tenofovir alafenamida e 200 mg de emtricitabina. Em certas modalidades, um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com 25 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, ou tenofovir alafenamida e 200 mg de emtricitabina. Um composto como descrito aqui (por exemplo, um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc) pode ser combinado com os agentes fornecidos aqui em qualquer quantidade de dosagem do composto (por exemplo, de 1 mg a 500 mg de composto) como se cada combinação de dosagens fosse específica e individualmente listada.

[00608] Em certas modalidades, um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com 200-400 mg de fumarato de tenofovir desoproxila, hemifumarato de tenofovir desoproxila, ou tenofovir desoproxila e 200 mg de emtricitabina. Em certas modalidades, um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com 200 a 250, 200 a 300, 200 a 350, 250 a 350, 250 a 400, 350 a 400, 300 a 400, ou 250 a 400 mg de fumarato de tenofovir desoproxila, hemifumarato de tenofovir desoproxila, ou tenofovir desoproxila e 200

mg de emtricitabina. Em certas modalidades, um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é combinado com 300 mg de fumarato de tenofovir desoproxila, hemifumarato de tenofovir desoproxila, ou tenofovir desoproxila e 200 mg de emtricitabina. Um composto como descrito aqui (por exemplo, um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc) pode ser combinado com os agentes fornecidos aqui em qualquer quantidade de dosagem do composto (por exemplo, de 1 mg a 500 mg de composto) como se cada combinação de dosagens fosse específica e individualmente listada.

Terapia de combinação de Câncer e/ou Doença Hiper-proliferativa

[00609] Em uma modalidade, o composto fornecido aqui pode ser empregado com outros métodos terapêuticos de tratamento de câncer. Preferivelmente, a terapia de combinação com tratamentos quimioterápicos, hormonais, antibióticos, cirúrgicos e/ou de radiação são contemplados.

[00610] Em algumas modalidades, a outra terapia anticâncer é cirurgia e/ou radioterapia. Em algumas modalidades, a outra terapia anticâncer é pelo menos um medicamento de câncer adicional.

[00611] Em algumas modalidades, é fornecida uma combinação que compreende um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e pelo menos one further cancer medicament.

[00612] Em algumas modalidades, é fornecida uma combinação que compreende um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e pelo menos one further cancer medicament, para uso em terapia.

[00613] Em algumas modalidades, é fornecido o uso de uma combinação que compreende um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e pelo menos um medicamento de câncer, na fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer.

[00614] Exemplos de outros medicamentos de câncer incluem substâncias intercalantes tais como antraciclina, doxorrubicina, idarrubicina, epirrubicina e daunorrubicina; inibidores de topoisomerase tais como irinotecan, topotecan, camptotecina, lamelarina D, etoposídeo, teniposídeo, mitoxantrona, amsacrine, elipticinas e ácido aurintricarboxílico; compostos de nitrossoureia tais como carmustina (BCNU), lomustina (CCNU) e estreptozocina; mostardas de nitrogênio tais como ciclofosfamida, mecloretamina, uramustina, bendamustina, melfalan, clorambucil, mafosfamida, trofosfamida e ifosfamida; alquil sulfonatos tais como bussulfan e treosulfan; agentes de alquilação tais como procarbazina, dacarbazina, temozolomid e tiotepa; análogos de platina tais como cisplatina, carboplatina, nedaplatina, oxaliplatina, satraplatina e tetranitrato de triplatina; fármacos disruptivos demicrotúbulo tais como vinblastina, colcemid e nocodazol; antifolatos tipo metotrexato, aminopterina, diclorometotrexat, pemetrexed, raltitrexed e pralatrexato: análogos de purina tipo azatioprina, mercaptopurina, tioguanina, fludarabina, fosfato de fludarabina, pentostatein e cladribina; análogos de pirimidina tipo 5-fluorouracil, floxuridina, citarabina, 6-azauracil, gemcitabina; esteroides tais como gestagene, erogene, glucocorticoides, dexametasona, prednisolona e prednisona; anticorpos anticâncer tais como anticorpos monoclonais, por exemplo, alemtuzumab, apolizumab, cetuximab, epratuzumab, galiximab, gemtuzumab, ipilimumab, labetuzumab, panitumumab, rituximab, trastuzumab, nimotuzumab, mapatumumab,

matuzumab, rhMab ICR62 e pertuzumab, anticorpos radioativamente rotulados e conjugados de anticorpo-fármaco; peptídeos anticâncer tais como peptídeos radioativamente rotulados e conjugados de peptídeo-fármaco; e taxano e análogos de taxano tais como paclitaxel e docetaxel.

[00615] Em certas modalidades, um método para o tratamento ou prevenção de um câncer ou doença hiper-proliferativa em um humano ou animal possuindo ou em risco de ter o câncer ou doença hiper-proliferativa é fornecido, compreendendo administração ao humano ou animal uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc como descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais (por exemplo, um, dois, três, um ou dois, ou um a três) agentes terapêuticos adicionais. Em uma modalidade, um método para o tratamento de a cancer ou doença hiper-proliferativa em um humano ou animal possuindo ou em risco de ter the cancer ou doença hiper-proliferativa é fornecido, compreendendo administração ao humano ou animal uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais (por exemplo, um, dois, três, um ou dois, ou um a três) agentes terapêuticos adicionais.

[00616] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um método para o tratamento de um câncer ou doença hiperproliferativa, compreendendo administração a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes terapêuticos adicionais que são adequados para o

tratamento de câncer ou doença hiperproliferativa.

[00617] Os compostos descritos aqui podem ser usados ou combinados com um ou mais de um agente quimioterapêutico, um agente anticâncer, um agente antiangiogênica, um agente antifibrótico, um agente imunoterapêutico, um anticorpo terapêutico, um biespecífico anticorpo e proteína terapêutica "semelhante a anticorpo" (tal como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab), um conjugado anticorpo-fármaco (ADC), um agente radioterapêutico, um agente antineoplásico, um agente antiproliferação, um vírus oncolítico, um modificador ou editor de gene (tal como CRI SPR/Cas9, nucleases de dedo de zinco ou nucleases sintéticas, TALENs), um agente imunoterapêutico de célula T CAR (receptor de antígeno quimérico), um receptor de célula T projetada (TCR-T), ou qualquer combinação dos mesmos. Estes agentes terapêuticos podem estar na forma de compostos, anticorpos, polipeptídeos ou polinucleotídeos. Em uma modalidade, é fornecido aqui um produto que compreende um composto descrito aqui e um agente terapêutico adicional como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial em terapia.

[00618] O um ou mais agentes terapêuticos adicionais incluem, porém não estão limitados a, um inibidor, agonista, antagonista, ligante, modulador, estimulador, bloqueador, ativador ou supressor de um gene, ligante, receptor, proteína ou fator. Exemplos não limitativos de agentes terapêuticos adicionais incluem:

[00619] Gene homólogo 1 do oncogene viral da leucemia murina Abelson (ABL, como ABL1), Acetil-CoA carboxilase (como ACC1/2), CDC cinase ativada (ACK, como ACK1), adenosina desaminase, receptor de adenosina (como A2B, A2a, A3), Adenilato ciclase, ADP ribosil ciclase-1, receptor de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), Aerolisina, gene AKT1, proteína cinase Alk-5, Fosfatase alcalina,

adrenoceptor Alfa 1, adrenoceptor Alfa 2, Alfa-cetoglutarato desidrogenase (KGDH), Aminopeptidase N, proteína cinase ativada por AMP, linfoma anaplásico cinase (ALK, tal como ALK1), receptor de erógeno, Angiopoietina (tal como ligante-1, ligante-2), gene de Angiotensinogênio (AGT), proteína cinase de homólogo de oncogene viral de timoma de murino 1 (AKT) (tal como AKT1, AKT2, AKT3), gene de apolipoproteína A-I (APOA1), fator de indução de apoptose, proteína de apoptose (tais como 1, 2), cinase de regulação de sinal de apoptose (ASK, tal como ASK1), Arginase (I), Arginina deiminase, Aromatase, gene homólogo de asteroide 1 (ASTE1), proteína cinase serina/tronina relacionada à ataxia telangiectasia e Rad 3 (ATR) e, Aurora proteína cinase (tal como 1, 2), receptor de Axl tirosina cinase, repetição de Baculoviral IAP contendo gene 5 (BIRC5), Basigin, gene do linfoma 2 de células B (BCL2), componente de ligação Bcl2 3, proteína Bcl2, gene BCL2L11, proteína e gene BCR (região de cluster de ponto de interrupção), beta adrenoceptor, beta-catenina, antígeno de linfócito B CD19, antígeno de linfócitos B CD20, molécula de adesão de células de linfócitos B, ligante de estimulador de linfócitos B, ligante de proteína morfogenética óssea 10, modulador de ligante de proteína morfogenética óssea 9, proteína de Brachyury, receptor de bradicinina, B-Raf proto-oncogene (BRAF), Brc-Abl tirosina cinase, Bromodomínio e bromodomínio de domínio externo (BET) contendo proteína (tal como BRD2, BRD3, BRD4), tirosina cinase de Bruton (BTK), calmodulina, proteína cinase dependente de calmodulina (CaMK, tal como CAMKII), antígeno de testículo de câncer 2, antígeno de testículo de câncer NY-ESO-1, gene de antígeno de testículo/câncer 1B (CTAG1), receptor de canabinoide (tal como CB1, CB2), Anidrase carbônica, caseína cinase (CK, tal como CKI, CKII), Caspase (tal como caspase-3, caspase-7, Caspase-9), regulador como cisteína peptidase CASP8-FADD relacionada à apoptose de caspase

8, proteína 15 do domínio de recrutamento da caspase, Catepsina G, gene CCR5, cinase ativadora de CDK (CAK), ponto de verificação de cinase (tal como CHK1,CHK2), receptor de quimiocina (*motif* C-C) (tal como CCR2, CCR4, CCR5), receptor de quimiocina (*motif* C-X-C) (tal como CXCR4, CXCR1 e CXCR2), ligante de quimiocina CC21, receptor de colecistocinina CCK2, gonadotropina coriônica, c-Kit (*Kit* tirosina-proteína cinase ou CD117), Claudin (tal como 6, 18), cluster de diferenciação (CD) tal como CD4, CD27, CD29, CD30, CD33, CD37, CD40, receptor de ligante CD40, ligante CD40, gene CD40LG, CD44, CD45, CD47, CD49b, CD51, CD52, CD55, CD58, CD66e, gene CD70, CD74, CD79, CD79b, gene CD79B, CD80, CD95, CD99, CD117, CD122, CDw123, CD134, CDw137, CD158a, CD158b1, CD158b2, CD223, antígeno CD276; gene clusterina (CLU), Clusterina, c-Met (receptor do fator de crescimento de hepatócitos (HGFR), Complemento C3, Fator de crescimento do tecido conjuntivo, COP9 sinalossomo subunidade 5, CSF-1 (receptor do fator estimulador de colônias 1), gene CSF2, receptor de CTLA-4 (proteína 4 do linfócito T citotóxico), Ciclina D1, Ciclina G1, cinases dependentes de ciclina (CDK, tal como CDK1, CDK1B, CDK2-9), ciclo-oxigenase (tal como 1, 2), gene CYP2B1, Cisteína palmitoiltransferase porcupina, Citocromo P450 11B2, Citocromo P450 17, citocromo P450 17A1, Citocromo P450 2D6, citocromo P450 3A4, Citocromo P450 reductase, sinalização de citocina 1, sinalização de citocina 3, isocitrato desidrogenase cicotplasmática, Citosina deaminase, citosina DNA metiltransferase, Proteína-4 de linfócito T citotóxico, gene DDR2, ligante de proteína semelhante a Delta (tal como 3, 4), Deoxiribonuclease, ligante de Dickkopf-1, di-hidrofolato reductase (DHFR), Di-hidropirimidina desidrogenase, Dipeptidil peptidase IV, receptor de domínio de discoidina (DDR, tal como DDR1), proteína de ligação ao DNA (tal como HU-beta), proteína cinase dependente de

DNA, DNA girase, DNA metiltransferase, DNA polimerase (tal como alfa), DNA primase, dUTP pirofosfatase, L-dopacromo tautomerase, proteína 4 como microtúbulo de equinoderma 4, receptor de EGFR tirosina cinase, Elastase, fator de alongamento 1 alfa 2, fator de alongamento 2, Endoglina, Endonuclease, Endoplasmina, Endosialina, Endostateina, endothelina (tal como ET-A, ET-B), realçador de zeste homólogo 2 (EZH2), Efrina (EPH) tirosina cinase (tal como Epha3, Ephb4), ligante de Efrina B2, fator de crescimento epidérmico, receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR), gene do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), Epigen, molécula de adesão de célula epitelial (EpCAM), receptor de tirosina cinase Erb-b2 (homólogo de oncogene viral de leucemia eritroblástica aviária v-erb-b2 2), receptor de tirosina cinase Erb-b3, receptor de tirosina cinase Erb-b4, E-selectina, Estradiol 17 beta desidrogenase, receptor de estrogênio (tal como alfa, beta), receptor relacionado ao estrogênio, Gene do fator de iniciação da tradução eucariótica 5A (EIF5A), Exportin 1, cinase relacionada ao sinal extracelular (tal como 1, 2), cinases reguladas por sinal extracelular (ERK), Fator (tal como Xa, VIIa), receptor de farnesoide x (FXR), ligante de Fas, ácido graxo sintase (FASN), Ferritina, ligante de FGF-2, ligante de FGF-5, fator de crescimento de fibroblasto (FGF, tal como FGF1, FGF2, FGF4), Fibronectina, tirosina cinase 3 relacionada a Fms (Flt3), cinase de adesão focal (FAK, tal como FAK2), antígeno de membrana específica de folato hidrolase próstata 1 (FOLH1), receptor de folato (tal como alfa), Folato, transportador de folato 1, FYN tirosina cinase, enzima de clivagem de aminoácido básico emparelhado (FURIN), Beta-glucuronidase, Galactosiltransferase, Galectina-3, Gangliosídeo GD2, Glucocorticoide, receptor de GITR da proteína relacionada ao TNFR induzida por glicocorticoides, glutamato carboxipeptidase II, glutaminase, Glutationa S-transferase P, glicogênio sintase cinase

(GSK, tal como 3-beta), Glipican 3 (GPC3), Hormônio de liberação de gonadotrofina (GNRH), receptor do fator estimulador de colônia de macrófagos de granulócitos (GM-CSF), ligante do fator de estimulação de colônias de granulócitos (GCSF), proteína ligada ao receptor do fator de crescimento 2 (GRB2), Grp78 (proteína relacionada à glicose 78 kDa) proteína de ligação ao cálcio, gene groEL2 da chaperona molecular, proteína de choque térmico (tal como 27, 70, 90 alfa, beta), gene da proteína de choque térmico, receptor de enterotoxina estável ao calor, proteína Hedgehog, Heparanase, Fator de crescimento de hepatócitos, proteína de associação HERV-H LTR 2, Hexose cinase, receptor de histamina H2, histona metiltransferase (DOT1L), histona deacetilase (HDAC, tal como 1, 2, 3, 6, 10, 11), Histona H1, Histona H3, Antígeno HLA de classe I (A-2 alfa), antígeno HLA de classe II, proteína Homeobox NANOG, gene HSPB1, antígeno de leucócito humano (HLA), papilomavírus humano (tal como E6, E7) proteína, ácido hialurônico, Hialuronidase, fator-1 alfa induzível por hipóxia (HIF1α), Gene de transcrição expressa maternalmente impressa (H19), proteína cinase ativada por mitógeno 1 (MAP4K1), tirosina-proteína inase HCK, I-Kappa-B cinase (IKK, tal como IKKbe), IL-1 alfa, IL-1 beta, gene IL-12, IL-12, IL-15, IL-17, gene IL-2, subunidade de receptor alfa de IL-2, receptor de IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, imunoglobulina (tal como G, G1, G2, K, M), receptor de imunoglobulina Fc, receptor de imunoglobulina gama Fc (tal como I, III, IIIA), indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO, tal como IDO1), inibidor de indoleamina pirrol 2,3-dioxigenase 1, receptor de insulina, fator de crescimento semelhante à insulina (tal como 1, 2), integrina alfa-4/beta-1, integrina alfa-4/beta-7, integrina alfa-5/beta-1, integrina alfa-V/beta-3, integrina alfa-V/beta-5, Integrina alfa-V/beta-6, molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), interferon (tal como alfa, alfa 2, beta, gama), proteína induzível por interferon ausente em no melanoma 2

(AIM2), receptor de interferon tipo I, ligante de interleucina 1, receptor de interleucina 13 alfa 2, ligante de interleucina 2, cinase 4 associada ao receptor de interleucina-1 (IRAK4), interleucina-2, ligante de interleucina-29, isocitrato desidrogenase (tal como IDH1, IDH2), Janus cinase (JAK, tal como JAK1, JAK2), cinase Jun N terminal, gene peptidade relacionada à calicreína 3 (KLK3), receptor tipo Ig de célula exterminadora, receptor de domínio de inserção de cinase (KDR), proteína semelhante à cinesina KIF11, gene homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato Kirsten (KRAS), receptor da Kisspeptina (KiSS-1), gene KIT, v-kit Hardy-Zuckerman 4 homólogo do oncogene viral do sarcoma felino (KIT) tirosina cinase, lactoferrina, Lanosterol-14 demetilase, proteína 1 relacionada ao receptor de LDL, de leucotrieno A4 hidrolase, listeriolisina, L-selectina, receptor de hormônio luteinizante, Liase, proteína do gene 3 de ativação de linfócitos (LAG-3), antígeno linfocitário 75, receptor de antígeno-3 de função linfocitária, proteína tirosina cinase específica de linfócito (LCK), Linfotactina, tirosina cinase Lyn (Lck/Yes novel), lisina demetilases (tal como KDM1, KDM2, KDM4, KDM5, KDM6, A/B/C/D), receptor de lisofosfatidato-1, gene da família de proteínas de membrana associada ao lisossoma (LAMP), homólogo de lisil oxidase 2, proteína lisil oxidase (LOX), proteína tipo lisil (LOXL, tal como LOXL2), Cinase progenitora hematopoietica 1 (HPK1), gene do receptor do fator de crescimento de hepatócitos (MET), ligante do fator estimulador de colônias de macrófagos (MCSF), Fator inibitório da migração de macrófagos, gene MAGEC1, gene MAGEC2, proteína Major vault, proteína cinase ativada por MAPK (tal como MK2), receptor acoplado à proteína G relacionado a Mas, metaloprotease de matriz (MMP, tal como MMP2, MMP9), Proteína de diferenciação Mcl-1, proteína de ligação a p53 Mdm2, proteína Mdm4, antígeno de melanoma Melan-A (MART-1), proteína de melanócito Pmel 17, ligante de hormônio

estimulador de melanócito, gene da família A3 de antígeno de melanoma (MAGEA3), antígeno associado ao melanoma (tal como 1, 2,3,6), membrana de cobre amina oxidase, mesotelina, MET tirosina cinase, receptor de glutamato metabotrópico 1, metaloredutase STEAP1 (seis antígenos epiteliais transmembranares da próstata 1), metastina, metionina aminopeptidase-2, metiltransferase, mitocondrial 3 cetoacil CoA tiolase, proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK), proteína cinase ativada por mitogênio (MEK, tal como MEK1, MEK2), mTOR (alvo mecanístico de rapamicina (serina/treonina cinase), complexo mTOR (tal como 1,2), mucina (tal como 1, 5A, 16), mut Homólogo T (MTH, tal como MTH1), proteína proto-oncogene Myc, gene de leucemia de células mieloides 1 (MCL1), proteína de substrato de proteína cinase C rica em alanina miristoilada (MARCKS), NAD ADP ribosiltransferase, receptor de peptídeo natriurético C, molécula de adesão de células neurais 1, receptor de neurocinina 1 (NK1), receptor de neurocinina, Neuropilina 2, proteína ativadora de NF kappa B, cinase relacionada a NIMA 9 (NEK9), óxido nítrico sintase, receptor de células NK, receptor de NK3, receptor NK de ativação de NKG2 A B, transportador de noradrenalina, Notch (tal como receptor Notch-2, receptor Notch-3, receptor Notch-4), Fator 2 relacionado ao eritroide 2 nuclear, Fator nuclear (NF) kappa B, Nucleolina, Nucleofosmina, nucleofosmina-linfoma anaplásico cinase (NPM-ALK), 2 oxoglutarato desidrogenase, 2,5-oligoadenilato sintetase, O-metilguanina DNA metiltransferase, receptor de opioide (tal como delta), ornitina decarboxilase, orotato fosforibosiltransferase, receptor de hormônio nuclear órfão NR4A1, Osteocalcina, Fator de diferenciação de osteoclastos, Osteopontina, receptor de OX-40 (membro da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral 4 TNFRSF4, ou CD134), proteína P3, p38 cinase, p38 MAP cinase, Proteína supressora de tumor p53, ligante do hormônio da

paratireoide, receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR, tal como alfa, delta, gama), P-glicoproteína (tal como 1), homólogo de fosfatase e tensina (PTEN), fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K), fosfoinositido-3 cinase (PI3K tal como alfa, delta, gama), fosforilase cinase (PK), gene PKN3, fator de crescimento da placenta, fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF, tal como alfa, beta), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF, tal como alfa, beta), transportador de resistência pleiotrópica a fármaco, Plexina B1, gene PLK1, cinase tipo Polo (PLK), cinase tipo Polo 1, Poli ADP ribose polimerase (PARP, tal como PARP1 , 2 e 3), Antígeno expresso preferencialmente no gene do melanoma (PRAME), proteína de ligação de prenil (PrPB), fator de transcrição PML provável, receptor de progesterona, Morte celular programada 1 (PD-1), Inibidor de ligante 1 de morte celular programada (PD-L1), gene da prosaposina (PSAP), receptor de prostanoide (EP4), antígeno específico da próstata, ácido fosfatase prostático, proteassoma, proteína E7, proteína farnesiltransferase, proteína cinase (PK, tal como A, B, C), proteína tirosina cinase, proteína tirosina fosfatase beta, Proto-oncogene serina/treonina-proteína cinase (PIM, tal como PIM-1, PIM-2, PIM-3), P-Selectina, Nucleosídeo fosforilase Purina, canal iônico fechado por ligante de receptor P2X purinérgico 7 (P2X7), Piruvato desidrogenase (PDH), Piruvato desidrogenase cinase, Piruvato cinase (PYK), 5-Alfa-reductase, Raf proteína cinase (tal como 1, B), RAF1 gene, gene Ras, Ras GTPase, gene RET, receptor de Ret tirosina cinase, proteína associada com retinoblastoma, receptor de ácido retinoico (tal como gama), receptor de retinoide X, Rheb (homólogo de Ras enriquecido no cérebro) GTPase, proteína cinase 2 associada a Rho (homólogo de Ras), ribonuclease, ribonucleotídeo reductase (tal como sububidade M2), Proteína ribossomal S6 cinase, RNA polimerase (tal como I, II), tirosina cinase Ron (Recepteur d'Origine

Nantal), gene ROS1 (ROS proto-oncogene 1, tirosina cinase receptora), tirosina cinase Ros1, Fator de transcrição relacionado ao Runt 3, Gama-secretase, proteína A9 de ligação S100 cálcico, Sarco endoplasmático da ATPase cálcica, Segunda proteína ativadora de caspases derivada da mitocôndria (SMAC), Proteína-2 relacionada com *frizzled* secretada, Semaphorin-4D, Serina protease, serina/treonina cinase (STK), serina/treonina-proteína cinase (TBK, tal como TBK1), transdução e transcrição de sinal (STAT, tal como STAT-1, STAT-3, STAT-5), membro 7 da família de molécula de ativação linfocítica de sinalização (SLAM), Antígeno epitelial de seis transmembrana do gene próstata (STEAP), ligante de citocina SL, receptor suavizado (SMO), cotransportador de iodeto de sódio, cotransportador de fosfato de sódio 2B, receptor de somatostatina (tal como 1, 2, 3, 4, 5), proteína *sonic hedgehog*, *Son of sevenless* (SOS), fator de transcrição de proteína específica 1 (Sp1), esfingomielina sintase, esfingosina cinase (tal como 1, 2), receptor-1 de esfingosina-1-fosfato, tirosina cinase do baço (SYK), gene SRC, Src tirosina cinase, gene STAT3, esteroide sulfatase, estimulador de receptor de genes interferon (STING), estimulador de proteínas de genes interferon, ligante de fator 1 derivado de células do estroma, SUMO (pequeno modificador semelhante à ubiquitina), superóxido dismutase, proteína Survivina, Sinapsina 3, Sindecan-1, Sinucleína alfa, Glicoproteína de superfície de célula T CD28, cinase de ligação de tanque (TBK), gene da subunidade B (TAF1B) da subunidade B do fator associado à proteína de ligação da caixa TATA, gene da glicoproteína CD3 de célula T, antígeno de diferenciação de célula T CD6, Imunoglobulina de células T e domínio de mucina contendo-3 (TIM-3), glicoproteína de superfície de células T CD8, proteína Tec tirosina cinase, receptor de Tek tirosina cinase, telomerase, gene telomerase transcriptase reversa (TERT), Tenascina, ligante de TGF

beta 2, receptor de trombopoietina, timidina cinase, timidina fosforilase, timidilato sintase, timosina (tal como alfa 1), receptor de hormônio tireoidiano, receptor de hormônio estimulante da tireoide, fator de tecido, ligante indutor de apoptose relacionado ao TNF, proteína de domínio de morte associada a TNFR1, receptor de ligante indutor de apoptose relacionado ao TNF (TRAIL), gene TNFSF11, gene TNFSF9, receptor semelhante a Toll (TLR tal como 1-13), topoisomerase (tal como I, II, III), fator de transcrição, Transferase, Transferrina, cinase de fator de crescimento transformante (TGF, tal como beta), cinase receptora de fator TGF-β de crescimento transformante, Transglutaminase, proteína associada com translocação, Glicoproteína de transmembrana NMB, transdutor de sinal de cálcio Trop-2, gene da glicoproteína do trofoblasto (TPBG), glicoproteína do trofoblasto, receptor de cinase receptora de tropomiosina (Trk) (tal como TrkA, TrkB, TrkC), Triptofano 5-hidroxilase, Tubulina, fator de necrose tumoral (TNF, tal como alfa, beta), receptor de fator de necrose tumoral 13C, locus de progressão tumoral 2 (TPL2), gene da proteína 53 do tumor (TP53), gene candidato a supressor de tumor 2 (TUSC2), Tirosinase, Tirosina hidroxilase, tirosina cinase (TK), receptor de tirosina cinase, tirosina cinase com receptor de domínios tipo imunoglobulina e tipo EGF (TIE), inibidor de tirosina proteína cinase ABL1, Ubiquitina, Isoenzima biquitina carboxil hidrolase L5, Ubiquitina tioesterase-14, enzima de conjugação de ubiquitina E2I (UBE2I, UBC9), Urease, ativador de plasminogênio de urocinase, Uteroglobina, Vanilloid VR1, Proteína 1 de adesão de célula vascular, receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), supressor de Ig de domínio V de ativação célula T (VISTA), receptor de VEGF-1, receptor de VEGF-2, receptor de VEGF-3, VEGF-A, VEGF-B, Vimentina, receptor de Vitamina D3, Proto-oncogene tirosina-proteína cinase Yes, proteína cinase Wee-1, antígeno tumoral 1 de Wilms, proteína tumoral

de Wilms, inibidor ligado ao X da proteína apoptose, fator de transcrição de proteína de dedo de zinco, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[00620] Exemplos não limitantes de agentes terapêuticos adicionais podem ser categorizados por seu mecanismo de ação, por exemplo, nos seguintes grupos:

[00621] - Agentes antimetabólitos/anticâncer, tais como análogos de pirimidina floxuridina, capecitabina, citarabina, CPX-351 (citarabina lipossomal, daunorrubicina) e TAS-118;

[00622] - Análogos de purina, antagonistas de folato (tal como pralatrexato) e inibidores relacionados;

[00623] - Agentes antiproliferativos/antimitóticos incluindo produtos naturais, tais como vinca alcaloides (vinblastina, vincristina) e disruptores de microtúbulo tais como taxano (paclitaxel, docetaxel), vinblastina, nocodazol, epotilonas, vinorelbina (NAVELBINE®) e epipodofilotoxinas (etoposídeo, teniposídeo);

[00624] - Agentes de dano de DNA, tal como actinomicina, ansacrina, bussulfano, carboplatina, clorambucil, cisplatina, ciclofosfamida (CYTOXAN®), dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, ifosfamida, melfalan, mercloretamina, mitomicina C, mitoxantrona, nitrossoureia, procarbazina, taxol, Taxotere, teniposídeo, etoposídeo e trietilenotiofosforamida;

[00625] - Agentes de hipometilação de DNA, tais como guadecitabina (SGI-110) e ASTX727;

[00626] - antibióticos tais como dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, idarrubicina, antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas e plicamicina (mitramicina);

[00627] - enzimas tais como L-asparaginase que metaboliza sistemicamente a L-asparagina e priva células que não possuem a capacidade de sintetizar sua própria asparagina;

[00628] - agentes antiplaquetários;

[00629] - oligonucleotídeos DNAi direcionados a Bcl-2, tal como PNT2258;

[00630] - agentes que ativam ou reativam o vírus da imunodeficiência humana latente (HIV), tal como panobinostato e romidapsina;

[00631] - estimuladores de asparaginase, tais como crisantaspase (Erwinase®) e GRASPA (ERY-001, ERY-ASP) e calaspargase pegol;

[00632] - inibidores de pan-Trk, ROS1 e ALK, tal como entrectinib e TPX-0005;

[00633] - inibidores de cinase de linfoma anaplásico (ALK), tais como alectinib e ceritinib;

[00634] - agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos, tais como nitrogênio mostarda ciclofosfamida e análogos (melfalan, clorambucil, hexametilmelamina, tiotepa), alquil nitrossoureias (carmustina) e análogos, estreptozocina e triazenos (dacarbazina);

[00635] - antimetabólitos antiproliferativos/antimitóticos, tal como análogos de ácido fólico (metotrexato);

[00636] - complexos de coordenação de platina (cisplatina, oxiloplatina e carboplatina), procarbazina, hidroxiureia, mitotano e aminoglutetimida;

[00637] - hormônios, análogos de hormônio (estrogênio, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida e nilutamida) e inibidores de aromatase (letrozol e anastrozol);

[00638] - anticoagulantes tais como heparina, sais de heparina sintéticos e outros inibidores de trombina;

[00639] agentes fibrinolíticos, tais como o ativador do plasminogênio tecidual, estreptoquinase, uroquinase, aspirina, dipiridamol, ticlopidina e clopidogrel;

[00640] - agentes antimigratórios;

[00641] agentes antissecretores (breveldina);

[00642] - imunossupressores, tais como tacrolimus, sirolimus, azatioprina e micofenolato;

[00643] - inibidores de fator de crescimento e inibidores de fator de crescimento endotelial vascular;

[00644] - inibidores de fator de crescimento de fibroblastos, tal como FPA14;

[00645] - anticorpos anti-VEGFR, tais como IMC-3C5, GNR-011 e tanibirumab;

[00646] - anticorpos anti-VEGF/DDL4, tal como ABT-165;

[00647] - anticorpos anticaderinas, tal como HKT-288;

[00648] - anticorpos anti-CD70, tais como AMG-172; anticorpos contendo repetição rica em antileucina 15 (LRRC15), tais como ABBV-085 e ARGX-110;

[00649] - bloqueadores de receptor de angiotensina e doadores de óxido nítrico;

[00650] - oligonucleotídeos antissentido, tais como AEG35156, IONIS-KRAS-2.5Rx, EZN-3042, RX-0201, IONIS-AR-2.5Rx, BP-100 (prexigebersen) e IONIS-STAT3-2.5Rx;

[00651] - oligonuleotídeos de interferência de DNA, tais como PNT2258 e AZD-9150;

[00652] - Anticorpos anti-ANG-2, tais como MEDI3617 e LY3127804;

[00653] - Anticorpos anti-ANG-1/ANG-2, tais como AMG-780;

[00654] - Anticorpos anti-MET/EGFR, tais como LY3164530;

[00655] - Anticorpos anti-EGFR, tais como ABT-414, AMG-595, necitumumab, ABBV-221, depatuxizumab mafodotin (ABT-414), tomuzotuximab, ABT-806, vectibix, modotuximab e RM-1929;

[00656] - Anticorpos anti-CSF1R, tais como emactuzumab, LY3022855, AMG-820 e FPA-008 (cabiralizumab);

[00657] - Anticorpos anti-CD40, tais como RG7876, SEA-CD40, APX-005M e ABBV-428;

[00658] - Anticorpos antiendoglina, tal como TRC105 (carotuximab);

[00659] - Anticorpos anti-CD45, tal como 131I-BC8 (lomab-B);

[00660] - Anticorpos anti-HER3, tais como LJM716 e GSK2849330;

[00661] - Anticorpos anti-HER2, tais como margetuximab, MEDI4276 e BAT-8001;

[00662] - Anticorpos anti-HLA-DR, tal como IMMU-114;

[00663] - Anticorpos anti-IL-3, tal como JNJ-56022473;

[00664] - Anticorpos anti-OX40, tais como MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (tavolixizumab), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383 e ABBV-368;

[00665] - Anticorpos anti-EphA3, tal como KB-004;

[00666] - Anticorpos anti-CD20, tais como obinutuzumab, IGN-002;

[00667] - Anticorpos anti-CD20/CD3, tal como RG7828;

[00668] - Anticorpos anti-CD37, tais como AGS67E e otlertuzumab (TRU-016);

[00669] - Anticorpos anti-ENPP3, tal como AGS-16C3F;

[00670] - Anticorpos anti-FGFR-3, tais como LY3076226 e B-701;

[00671] - Anticorpos anti-FGFR-2, tal como GAL-F2;

[00672] - Anticorpos anti-C5, tal como ALXN-1210;

[00673] - Anticorpos anti-CD27, tais como varlilumab (CDX-1127);

[00674] - Anticorpos anti-TROP-2, tais como IMMU-132

[00675] - Anticorpos anti-NKG2a, tais como monalizumab;

[00676] - Anticorpos anti-VISTA, tal como HMBD-002;

[00677] - Anticorpos anti-PVRIG, tal como COM-701;

[00678] - Anticorpos anti-EpCAM, tal como VB4-845;

[00679] - Anticorpos anti-BCMA, tal como GSK-2857916;

[00680] - Anticorpos anti-CEA, tal como RG-7813;

[00681] - anti-cluster de anticorpos de diferenciação 3 (CD3), tal

como MGD015;

[00682] - Anticorpos de receptor alfa antifolato, tal como IMGN853;

[00683] - inibidores de MCL-1, tais como AMG-176, S-64315, AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77 e JKY-5-037;

[00684] - inibidores de epha2, tal como MM-310;

[00685] - anticorpos anti LAG-3, tais como relatlimab (ONO-4482), LAG-525, MK-4280 e REGN-3767;

[00686] - inibidores de raf cinase/VEGFR, tal como RAF-265;

[00687] - inibidores de proteína policomb (EED), tal como MAK683;

[00688] - anticorpos de proteína de ativação antifibroblasto (FAP)/IL-2R, tal como RG7461;

[00689] - Anticorpos de proteína de ativação antifibroblasto (FAP)/TRAIL-R2, tal como RG7386;

[00690] - anticorpos de anti-fucosil-GM1, tal como BMS-986012;

[00691] - inibidores de p38 MAP cinase, tal como ralimetinib;

[00692] - inibidores de PRMT1, tal como MS203;

[00693] - inibidores de Esfigosina cinase 2 (SK2), tal como opaganib;

[00694] - inibidores de FLT3-ITD, tal como BCI-332;

[00695] - estimuladores de fator 2 de relacionado a eritroide nuclear 2, tal como omaveloxolona (RTA-408);

[00696] - inibidores de cinase receptora de tropomiosina (TRK), tais como LOXO-195 e ONO-7579;

[00697] - anticorpos de anti-ICOS, tais como JTX-2011 e GSK3359609;

[00698] - anticorpos de anti-DR5 (TRAIL2), tal como DS-8273;

[00699] - anticorpos de anti-GD2, tal como APN-301;

[00700] - anticorpos de anti-interleucina-17 (IL-17), tal como CJM-112;

[00701] - anticorpos de anidrase IX anticarbônica, tal como TX-250;

[00702] - anti-CD38-atenucina, tal como TAK573;

[00703] - anticorpos anti-Mucin 1, tal como gatipotuzumab;

[00704] - inibidores de Mucina 1, tal como GO-203-2C;

[00705] - inibidores de proteína MARCKS, tal como BIO-11006;

[00706] - antagonistas de Folato, tal como arfolitixorin;

[00707] - inibidores de Galectina-3, tal como GR-MD-02;

[00708] - inibidores de P68 fosforilado, tal como RX-5902;

[00709] - moduladores de CD95/TNF, tal como ofranergene obadenovec;

[00710] - inibidores de PI3K/Akt/mTOR, tal como ABTL-0812;

[00711] - inibidores de pan-PIM cinase, tal como INCB-053914;

[00712] - estimuladores de gene IL-12, tais como EGEN-001 e tavocinogene telseplasmídeo;

[00713] - inibidores de de proteína de choque térmico HSP90, tais como TAS-116 e PEN-866;

[00714] - antagonistas de VEGF/HGF, tal como MP-0250;

[00715] - inibidores de SYK tirosina cinase/FLT3 tirosina cinase, tal como TAK-659;

[00716] - inibidores de SYK tirosina cinase/ AK tirosina cinase, tal como ASN-002;

[00717] - inibidor de FLT3 tirosina cinase, tal como FF-10101;

[00718] - agonista de FLT3 tirosina cinase, tal como CDX-301;

[00719] - inibidores de FLT3/MEK1, tal como E-6201;

[00720] - antagonista de IL-24, tal como AD-IL24;

[00721] - agonistas de RIG-I, tal como RGT-100;

[00722] - estimuladores de Aerolisina, tal como topsalisina;

[00723] - inibidores de P-Glicoproteína 1, tal como HM-30181A;

[00724] - antagonistas de CSF-1, tal como ARRY-382 e BLZ-945;

[00725] - anticorpos anti-Mesotelina, tal como SEL-403;

[00726] - estimuladores de timidina cinase, tais como aglatimagene

besadenovec;

[00727] - inibidores de cinase 1 tipo Polo, tal como PCM-075;

[00728] - agonistas de TLR-7, tal como TMX-101 (imiquimod);

[00729] - inibidores de NEDD8, tal como pevonedistate (MLN-4924) e TAS-4464;

[00730] - Moduladores da via Pleiotrópica, tal como avadomida (CC-122);

[00731] - inibidores de FoxM1, tal como tiostrepton;

[00732] - anticorpos de Anti-MUC1, tal como Mab-AR-20,5;

[00733] - anticorpos de anti-CD38, tal como isatuximab e MOR-202;

[00734] - inibidores de UBA1, tal como TAK-243;

[00735] - inibidores de Src tirosina cinase, tal como VAL-201;

[00736] - inibidores de VDAC/HK, tal como VDA-1102;

[00737] - inibidores de BRAF/PI3K, tal como ASN-003;

[00738] - inibidores de Elf4a, tal como rohinitib, eFT226;

[00739] - estimuladores de gene TP53, tal como ad-p53;

[00740] - inibidores de PD-L1/EGFR, tal como GNS-1480;

[00741] - inibidores de receptor alfa de ácido retinoico (RARα), tal como SY-1425;

[00742] - inibidores de SIRT3, tal como YC8-02;

[00743] - inibidores de ligante de fator 1 derivado de célula estromal, tal como olaptesed pegol (NOX-A12);

[00744] - moduladores de receptor de IL-4, tal como MDNA-55;

[00745] - estimuladores de Arginase-I, tal como pegzilarginase;

[00746] - inibidor de topoisomerase I/inibidores de fator 1 alfa induzível por hipóxia, tal como PEG-SN38 (firtecan pegol);

[00747] - inibidores de fator 1 alfa induzível por hipóxia, tais como PT-2977 e PT-2385;

[00748] - agonistas de CD122 tal como NKTR-214;

[00749] - estimuladores de proteína supressora de tumor p53 tal

como cevetrina;

[00750] - inibidores de proteína de ligação ao Mdm4/Mdm2 p53, tal como ALRN-6924;

[00751] - inibidores de proteína cinesina do fuso (KSP), tal como filanesib (ARRY-520);

[00752] - inibidores de proteína de fusão de CD80-fc, tal como FPT-155;

[00753] - inibidores de Menina e leucemia de linhagem mista (MLL) tal como KO-539;

[00754] - agonistas de receptor de fígado x, tal como RGX-104;

[00755] - agonistas de IL-10, tal como AM-0010;

[00756] - inibidores de EGFR/ErbB-2, tal como varlitinib;

[00757] - inibidores de VEGFR/PDGFR, tal como vorolanib;

[00758] - inibidores de IRAK4, tal como CA-4948;

[00759] - anticorpos de anti-TLR-2, tal como OPN-305;

[00760] - moduladores de Calmodulin, tal como CBP-501;

[00761] - antagonistas de receptor de Glucocorticoide, tal como relacorilant (CORT-125134);

[00762] - Ativador derivado de segundo mitocondria de inibidores de proteína caspases (SMAC), tal como BI-891065;

[00763] - moduladores de Lactoferrina, tal como LTX-315;

[00764] - antagonistas de receptor alfa de Kit tirosina cinase/PDGF tal como DCC-2618;

[00765] - inibidores de KIT, tais como PLX-9486;

[00766] - inibidores de Exportina 1, tais como eltanexor;

[00767] - inibidores de EGFR/ErbB2/Ephb4, tal como tesevatinib;

[00768] - anticorpos anti-CD33, tal como IMGN-779;

[00769] - anticorpos anti-KMA, tal como MDX-1097;

[00770] - anticorpos anti-TIM-3, tal como TSR-022, LY-3321367 e MBG-453;

[00771] - anticorpos anti-CD55, tal como PAT-SC1;

[00772] - anticorpos anti-PSMA, tal como ATL-101;

[00773] - anticorpos anti-CD100, tal como VX-15;

[00774] - anticorpos anti-EPHA3, tal como fibatuzumab;

[00775] - anticorpos anti-Erbb, tal como CDX-3379, HLX-02 e seribantumab;

[00776] - anticorpos anti-APRIL, tal como BION-1301;

[00777] - anticorpos Anti-Tigit, tal como BMS-986207 e RG-6058;

[00778] - inibidores de gene CHST15, tal como STNM-01;

[00779] - inibidores de RAS, tal como NEO-100;

[00780] - Antagonista de receptor de somatostateína, tal como OPS-201;

[00781] - estimuladores de gene CEBPA, tal como MTL-501;

[00782] - moduladores de gene DKK3, tal como MTG-201;

[00783] - inibidores de p70s6k, tal como MSC2363318A;

[00784] - inibidores de metionina aminopeptidase 2 (MetAP2), tais como M8891 e APL-1202;

[00785] - inibidores de arginina N-metiltransferase 5, tais como GSK-3326595;

[00786] - anticorpos de anti-proteína 1 de morte cellular programada (anti-PD-1), tais como nivolumab (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106), pembrolizumab (KEYTRUDA®, MK-3477, SCH-900475, lambrolizumab, CAS Reg. No. 1374853-91-4), pidilizumab, PF-06801591, BGB-A317, GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), MGA-012, BI-754091, REGN-2810 (cemiplimab), AGEN-2034, JS-001, JNJ-63723283, genolimzumab (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, BAT-1306 e anticorpos de anti-ligante de morte programada 1 (anti-PD-L1) tais como BMS-936559, atezolizumab (MPDL3280A), durvalumab (MEDI4736), avelumab, CK-301, (MSB0010718C), MEDI0680, CX-072, CBT-502, PDR-001

(spartalizumab), TSR-042 (dostarlimab), JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155), KN-035, IBI-308, FAZ-053 e MDX1105-01;

[00787] - antagonistas de PD-L1/VISTA tal como CA-170;

[00788] - anticorpos anti-PD-L1/TGFβ, tal como M7824;

[00789] - anticorpos anti-transferrin, tal como CX-2029;

[00790] - anticorpos de anti-IL-8 (Interleucina-8), tais como HuMax-Inflam;

[00791] - inibidores de ATM (ataxia telangiectasia), tais como AZD0156;

[00792] - CHK1 inibidores de, tais como GDC-0575, LY2606368 (prexasertib), SRA737 e RG7741 (CHK1/2);

[00793] - antagonistas de CXCR4, tais como BL-8040, LY2510924, burixafor (TG-0054), X4P-002 e X4P-001-IO;

[00794] - inibidores de EXH2, tal como GSK2816126;

[00795] - inibidores de HER2, tal como neratinib e tucatinib (ONT-380);

[00796] - inibidores de KDM1, tais como ORY-1001, IMG-7289, INCB-59872 e GSK-2879552;

[00797] - antagonistas de CXCR2, tal como AZD-5069;

[00798] - anticorpos de GM-CSF, tal como lenzilumab;

[00799] - inibidores de proteína cinase dependente de DNA, tais como MSC2490484A (nedisertib), VX-984 e AsiDNA (DT-01);

[00800] - inibidores de proteína cinase C (PKC), tais como LXS-196 e sotrastaurina;

[00801] - Sub-reguladores de receptor de estrogênio seletivo (SERD), tais como fulvestrant (Faslodex®), RG6046, RG6047, elacestrant (RAD-1901) e AZD9496;

[00802] - antagonistas covalentes de receptor de estrogênio seletivo (SERCAs), tais como H3B-6545;

[00803] - modulador de receptor de androgênio seletivo (SARM), tais como GTX-024 e darolutamida;

[00804] - antagonistas de fator beta de crescimento transformante (TGF-beta) cinase, tais como galunisertib;

[00805] - anticorpos de fator beta de crescimento antitransformante (TGF-beta), tais como LY3022859, NIS793 e XOMA 089;

[00806] - anticorpos biespecíficos, tais como MM-141 (IGF-1/ErbB3), MM-111 (Erb2/Erb3), JNJ-64052781 (CD19/CD3), PRS-343 (CD-137/HER2), AFM26 (BCMA/CD16A), JNJ-61186372 (EGFR/cMET), AMG-211 (CEA/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3) vancizumab (angiopoietinas/VEGF), PF-06671008 (Caderinas/CD3), AFM-13 (CD16/CD30), APVO436 (CD123/CD3), flotetuzumab (CD123/CD3), REGN-1979 (CD20/CD3), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), MCLA-128 (HER2/HER3), JNJ-0819, JNJ-7564 (CD3/heme), AMG-757 (DLL3-CD3), MGD-013 (PD-1/LAG-3), AK-104 (CTLA-4/PD-1), AMG-330 (CD33/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), BI-836880 (VEFG/ANG2), JNJ-63709178 (CD123/CD3), MGD-007 (CD3/gpA33) e MGD-009 (CD3/B7H3);

[00807] - inibidores de EGFR seletivos mutantes, tais como PF-06747775, EGF816 (nazartinib), ASP8273, ACEA-0010 e BI-1482694;

[00808] - Anticorpos de Anti-GITR (proteína relacionada ao receptor de fator de necrose tumoral induzido por glucocorticoide), tais como MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248 e GWN-323;

[00809] - anticorpos de ligante 3 de proteína tipo anti-delta (DDL3), tal como rovalpituzumab tesirina;

[00810] - anticorpos anti-clusterina, tal como AB-16B5;

[00811] - anticorpos anti-Efrina-A4 (EFNA4), tal como PF-06647263;

[00812] - anticorpos anti-RANKL, tal como denosumab;

[00813] - anticorpos anti-mesotelina, tais como BMS-986148 e Anti-MSLN-MMAE;

[00814] - anticorpos de de contrasportador 2B de fosfato antissódico (NaP2B), tal como lifastuzumab;

[00815] - anticorpos de anti-c-Met, tal como ABBV-399;

[00816] - antagonistas de receptor de adenosina A2A, tais como CPI-444, AZD-4635, preladenant e PBF-509;

[00817] - inibidores de alfa-cetoglutarato desidrogenase (KGDH), tal como CPI-613;

[00818] - inibidores de XPO1, tal como selinexor (KPT-330);

[00819] inibidores de isocitrato desidrogenase 2 (IDH2), tal como enasidenib (AG-221);

[00820] - inibidores de IDH1 tal como AG-120 e AG-881 (IDH1 e IDH2), IDH-305 e BAY-1436032;

[00821] - moduladores de receptor de interleucina-3 (IL-3R), tal como SL-401;

[00822] - estimuladores de arginina deiminase, tal como pegargiminase (ADI-PEG-20);

[00823] - conjugados de anticorpo-fármaco, tais como MLN0264 (anti-GCC, guanilil ciclase C), T-DM1 (trastuzumab emtansina, Kadcicla), milatuzumab-doxorrubicina (hCD74-DOX), brentuximab vedotina, DCDT2980S, polatuzumab vedotina, SGN-CD70A, SGN-CD19A, inotuzumab ozogamicina, lorvotuzumab mertansina, SAR3419, isactuzumab govitecan, enfortumab vedotin (ASG-22ME), ASG-15ME, DS-8201 (trastuzumab deruxtecan), 225Ac-lintuzumab, U3-1402, 177Lu-tetraxetan-tetuloma, tisotumab vedotina, anetumab ravtansina, CX-2009, SAR-566658, W-0101, polatuzumab vedotina e ABBV-085;

[00824] - inibidores de claudin-18, tal como claudiximab;

[00825] - inibidores de β-catenina, tal como CWP-291;

[00826] - anticorpos anti-CD73, tais como MEDI-9447 (oleclumab), CPX-006, IPH-53 e BMS-986179;

[00827] - antagonistas de CD73, tais como AB-680, PSB-12379, PSB-12441 e PSB-12425;

[00828] - antagonistas de CD39/CD73, tais como PBF-1662;

[00829] - inibidores de receptor 2 de quimiocina (CCR), tais como PF-04136309, CCX-872 e BMS-813160 (CCR2/CCR5);

[00830] - inibidores de timidilato sintase, tal como ONX-0801;

[00831] - inibidores de ALK/ROS1, tal como lorlatinib;

[00832] - inibidores de tancirase, tal como G007-LK;

[00833] - inibidores de proteína de ligação ao Mdm2 p53, tal como CMG-097 e HDM-201;

[00834] - inibidores de c-PIM, tal como PIM447;

[00835] - inibidores de BRAF, tais como dabrafenib, vemurafenib, encorafenib (LGX818) e PLX8394;

[00836] - inibidores de esfingosina cinase-2 (SK2), tal como Yeliva® (ABC294640);

[00837] - inibidores de ciclo celular, tais como selumetinib (MEK1/2) e sapacitabina;

[00838] - inibidores de AKT tais como MK-2206, ipatasertib, afuresertib, AZD5363, ARQ-092, capivasertib e triciribina;

[00839] - inibidores de anti-CTLA-4 (proteína 4 de linfócito T citotóxico), tais como tremelimumab, AGEN-1884 e BMS-986218;

[00840] - inibidores de c-MET, tais como AMG-337, savolitinib, tivantinib (ARQ-197), capmatinib e tepotinib, ABT-700, AG213, AMG-208, JNJ-38877618 (OMO-1), merestinib e HQP-8361;

[00841] - inibidores de c-Met/VEGFR, tais como BMS-817378 e TAS-115;

[00842] - inibidores de c-Met/RON, tal como BMS-777607;

[00843] - inibidores de BRAF/EGFR, tal como BGB-283;

[00844] - inibidores de bcr/abl, tais como rebastinib e asciminib;

[00845] - inibidores de MNK1/MNK2, tal como eFT-508;

[00846] - inibidor de mTOR/estimuladores de citocromo P450 3A4, tal como TYME-88

[00847] - inibidores de demetilase-1 específica de lisina (LSD1), tal como CC-90011;

[00848] - inibidores de Pan-RAF, tais como LY3009120, LXH254 e TAK-580;

[00849] - inibidores de Raf/MEK, tal como RG7304;

[00850] - inibidores de CSF1R/KIT e FLT3, tal como pexidartinib (PLX3397);

[00851] - inibidores de cinase, tais como vandetanib;

[00852] - antagonistas de E selectina, tal como GMI-1271;

[00853] - indutores de diferenciação, tal como tretinoína;

[00854] inibidores de receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR), tal como osimertinib (AZD-9291);

[00855] - inibidores de topoisomerase, tais como doxorrubicina, daunorrubicina, dactinomicina, eniposídeo, epirrubicina, etoposídeo, idarrubicina, irinotecan, mitoxantrona, pixantrona, sobuzoxano, topotecan, irinotecan, MM-398 (irinotecan lipossomal), vosaroxina e GPX-150, aldoxorrubicina, AR-67, mavelertinib, AST-2818, avitinib (ACEA-0010) e irofulven (MGI-114);

[00856] - corticosteroides, tais como cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona e prednisolona;

[00857] - inibidores de cinase de transdução de sinal de fator de crescimento;

[00858] - análogos de nucleosídeo, tal como DFP-10917;

[00859] - inibidores de Axl, tais como BGB-324 (bemcentinib) e SLC-0211;

[00860] - inibidores de BET, tais como INCB-054329, INCB057643,

TEN-010, AZD-5153, ABT-767, BMS-986158, CC-90010, GSK525762 (molibresib), NHWD-870, ODM-207, GSK-2820151, GSK-1210151A, ZBC246, ZBC260, ZEN3694, FT-1101, RG-6146, CC-90010, mivebresib, BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610 e GS-5829;

[00861] - inibidores de PARP, tais como olaparib, rucaparib, veliparib, talazoparib, ABT-767 e BGB-290;

[00862] - inibidores de proteasoma, tais como ixazomib, carfilzomib (Kyprolis®) e marizomi;

[00863] - inibidores de glutaminase, tal como CB-839;

[00864] - Vacinas, tais como vacina de peptídeo TG-01 (RAS), GALE-301, GALE-302, nelipepimut-s, SurVaxM, DSP-7888, TPIV-200, PVX-410, VXL-100, DPX-E7, ISA-101, 6MHP, OSE-2101, galinpepimut-S, SVN53-67/M57-KLH, IMU-131; vacinas de vetor bacteriano, tais como CRS-207/GVAX, axalimogene filolisbac (ADXS11-001); vacinas de vetor adenoviral tais como nadofaragene firadenovec; vacina autóloga Gp96; vacinas de células dendríticas, tais como CVactm, stapuldencel-T, eltrapuldencel-T, SL-701, BSK01TM, rocapuldencel-T (AGS-003), DCVAC, CVac^{tm}, estapuldencel-T, eltrapuldencel-T, SL-701, BSK01^{TM}, ADXS31-142; vacinas oncolíticas, tais como talimogene laherparepvec, pexastimogene devacirepvec, GL-ONC1, MG1-MA3, parvovírus H-1, Prostateak, enadenotucirev, MG1MA3, ASN-002 (TG-1042); vacinas terapêuticas, tais como CVAC-301, CMP-001, PF-06753512, VBI-1901, TG-4010, ProscaVax™; vacinas de célula tumoral, tal como Vigil® (IND-14205), vacina Oncoquest-L; vacina viva atenuada, recombinante, de poliovírus do sorotipo 1, tal como PVS-RIPO; Adagloxad simolenin; MEDI-0457; DPV-001 uma vacina contra o câncer enriquecida com autofagossomo derivado de tumor; vacinas de RNA tal como CV-9209, LV-305; vacinas de DNA, tais como MEDI-0457, MVI-816, INO-5401; vacina de Ancara do vírus vaccinia modificado expressando p53, tais como MVA-

p53; DPX-Survivac; BriaVax™; GI-6301; GI-6207; e GI-4000;

[00865] - anticorpos anti-DLL4 (ligante 4 tipo delta), tal como demcizumab;

[00866] - inibidores de STAT-3, tal como napabucasina (BBI-608);

[00867] - inibidores de ATPase p97, tais como CB-5083;

[00868] - inibidores de receptor suavizado (SMO), tais como Odomzo® (sonidegib, anteriormente LDE-225), LEQ506, vismodegib (GDC-0449), BMS-833923, glasdegib (PF-04449913), LY2940680 e itraconazol;

[00869] - moduladores de ligante de interferon alfa, tais como interferon alfa-2b, interferon alfa-2a biossimilar (Biogenomics), ropeginterferon alfa-2b (AOP-2014, P-1101, PEG IFN alfa-2b), Multiferon (Alfanative, Viragen), interferon alfa 1b, Roferon-A (Canferon, Ro-25-3036), interferon alfa-2a biológico de acompanhamento (Biosidus)(Inmutag, Inter 2A), interferon alfa-2b biológico de acompanhamento (Biosidus - Bioferon, Citopheron, Ganapar, Beijing Kawin Technology – Kaferon), Alfaferona, interferon alfa-1b pegilado, peginterferon alfa-2b biológico de acompanhamento (Amega), interferon alfa-1b recombinante humano, interferon alfa-2a recombinante humano, interferon alfa-2b recombinante humano, conjugado de veltuzumab-IFN alfa 2b, Dynavax (SD-101) e interferon alfa-n1 (Humoferon, SM-10500, Sumiferon);

[00870] - moduladores de ligante interferon gama, tal como interferon gama (OH-6000, Ogamma 100);

[00871] - moduladores de receptor de IL-6, tais como tocilizumab, siltuximab e AS-101 (CB-06-02, IVX-Q-101);

[00872] - moduladores de Telomerase, tais como, tertomotide (GV-1001, HR-2802, Riavax) e imetelstat (GRN-163, JNJ-63935937);

[00873] - inibidores de DNA metiltransferases, tais como temozolomida (CCRG-81045), decitabina, guadecitabina (S-110, SGI-

110), KRX-0402, RX-3117, RRx-001 e azacitidina;

[00874] - inibidores de DNA girase, tais como pixantrona e sobuzoxano;

[00875] - inibidores de proteína da família Bcl-2, tais como ABT-263, venetoclax (ABT-199), ABT-737 e AT-101;

[00876] - inibidores de Notch, tais como LY3039478 (crenigacestat), tarextumab (anti-Notch2/3) e BMS-906024;

[00877] - inibidores anti-miostateína, tal como landogrozumab;

[00878] - estimuladores de hialuronidase, tal como PEGPH-20;

[00879] - inibidores de da via Wnt, tal como SM-04755, PRI-724 e WNT-974;

[00880] - inibidores de gama-secretase, tais como PF-03084014, MK-0752 e RO-4929097;

[00881] - inibidores de Grb-2 (proteína 2 ligada ao receptor do fator de crescimento), tal como BP1001;

[00882] - compostos de indução da via TRAIL, tais como ONC201 e ABBV-621;

[00883] - inibidores de adesão focal, tais como VS-4718, defactinib e GSK2256098;

[00884] - inibidores de *hedgehog*, tais como saridegib, sonidegib (LDE225), glasdegib e vismodegib;

[00885] - inibidores de Aurora cinase, tais como alisertib (MLN-8237) e AZD-2811, AMG-900, barasertib e ENMD-2076;

[00886] - moduladores de HSPB1 (proteína de choque térmico 27, HSP27), tais como brivudina e apatorsen;

[00887] - inibidores de ATR, tais como BAY-937, AZD6738, AZD6783, VX-803, VX-970 (berzosertib) e VX-970;

[00888] - inibidores de mTOR, tais como sapanisertib e vistusertib (AZD2014) e ME-344;

[00889] - inibidores de mTOR/PI3K, tais como gedatolisib,

GSK2141795, omipalisib e RG6114;

[00890] - inibidores de Hsp90, tais como AUY922, onalespib (AT13387), SNX-2112 e SNX5422;

[00891] - inibidores de oncogene murino duplo minuto (mdm2), tais como DS-3032b, RG7775, AMG-232, HDM201 e idasanutlin (RG7388);

[00892] - agonistas de CD137, tais como urelumab e utomilumab (PF-05082566);

[00893] - agonistas de STING, tais como ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1 e SR-8291;

[00894] - inibidores de FGFR, tais como FGF-401, INCB-054828, BAY-1163877, AZD4547, JNJ-42756493, LY2874455 e Debio-1347;

[00895] - inibidores de ácido graxo sintase (FASN), tal como TVB-2640;

[00896] - anticorpos de monoclonais Anti-KIR, tais como lirilumab (IPH-2102) e IPH-4102;

[00897] - inibidores de antígeno CD19, tais como MOR208, MEDI-551, AFM-11 e inebilizumab;

[00898] - ligantes de CD44, tal como A6;

[00899] - inibidores de proteína fosfatease 2A (PP2A), tal como LB-100;

[00900] - CYP17 inibidores de, tais como seviteronel (VT-464), ASN-001, ODM-204, CFG920 e abiraterona acetato;

[00901] - RXR agonistas de, tais como IRX4204;

[00902] - antagonistas de *hedgehog*/suavizados (hh/Smo), tais como taladegib e patidegib;

[00903] - moduladores de complemento C3, tal como Imprime PGG;

[00904] - agonistas de IL-15, tais como ALT-803, NKTR-255 e hetIL-15;

[00905] - inibidores de EZH2 (realçador de homólogo 2 de zeste), tais como tazemetostate, CPI-1205 e GSK-2816126;

[00906] - vírus oncolíticos, tais como pelareorep, CG-0070, terapia MV-NIS, HSV-1716, DS-1647, VCN-01, ONCOS-102, TBI-1401, tasadenoturev (DNX-2401), vocimagene amiretrorepvec, RP-1, CVA21, Celyvir, LOAd-703 e OBP-301;

[00907] - inibidores de DOT1L (histona metiltransferase), tal como pinometostate (EPZ-5676);

[00908] - toxinas tais como toxina da cólera, ricina, exotoxina de *Pseudomonas*, toxina de adenilato ciclase de *Bordetella pertussis*, toxina da difteria e ativadores de caspase;

[00909] - plasmídeos de DNA, tal como BC-819

[00910] - PLK inibidores de of PLK 1, 2 e 3, tais como volasertib (PLK1);

[00911] - inibidores de WEE1, tal como AZD1775 (adavosertib);

[00912] - inibidores de Rho cinase (ROCK), tais como AT13148 e KD025;

[00913] - inibidores de ERK, tais como GDC-0994, LY3214996 e MK-8353;

[00914] - inibidores de IAP, tais como ASTX660, debio-1143, birinapant, APG-1387 e LCL-161;

[00915] - inibidores de RNA polimerase, tais como lurbinectedin (PM-1183) e CX-5461;

[00916] - inibidores de Tubulina, tais como PM-184, BAL-101553 (lisavanbulina), OXI-4503, fluorapacina (AC-0001) e plinabulin;

[00917] - agonistas do receptor semelhante a Toll 4 (TL4), tais como G100, GSK1795091 e PEPA-10;

[00918] - inibidores de fator alfa 2 de alongamento 1, tal como plitidepsina;

[00919] - inibidores de CD95, tais como APG-101, APO-010 e

asunercept;

[00920] - inibidores de WT1, tais como DSP-7888;

[00921] - inibidores de subunidade1 de fator 3B de *splicing* (SF3B1), tal como H3B-8800;

[00922] - inibidores de PDGFR alfa/específico mutante KIT tal como BLU-285;

[00923] - SHP-2 inibidores de, tais como TNO155 (SHP-099) e RMC-4550; e

[00924] - agonistas de receptor gama retinoide Z (RORγ), tal como LYC-55716;

[00925] Em algumas modalidades, são fornecidos aqui métodos de tratamento ou prevenção de um câncer ou doença hiper-proliferativa em um humano ou animal possuindo ou em risco de ter o câncer ou doença hiper-proliferativa, compreendendo administração ao humano ou animal uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb, ou VIIc como descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais (por exemplo, um, dois, três, um ou dois, ou um a três) agentes terapêuticos adicionais selecionados do grupo que consiste em inibidores de cinase re regulação de sinal de apoptose (ASK); inibidores de tirosina cinase de Bruton (BTK); Inibidores de Cluster de Diferenciação 47 (CD47); inibidores de cinase dependente de ciclina (CDK); inibidores de receptor de domínio de discoidina (DDR); inibidores de histona deacetilase (HDAC); inibidores de indoleamina-pirrol-2,3-dioxigenase (IDO1); inibidores de Janus cinase (JAK); inibidores de proteína tipo lisil oxidase (LOXL); inibidores de matriz metaloprotease (MMP); inibidores de proteína cinase ativada por mitógeno (MEK); inibidores de fosfatidilnositol 3-cinase (PI3K); inibidores de tirosina cinase de

baço (SYK); inibidores de receptor semelhante a Toll 8 (TLR8); inibidores de receptor semelhante a Toll 9 (TLR9); inibidores de tirosina-cinase (TKIs), ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos. Exemplos não limitantes incluem:

[00926] - *Inibidores* de *Cinase de Regulação de Sinal de Apoptose (ASK):* inibidores de ASK incluem inibidores de ASK1. Exemplos de ASK1 inibidores de incluem, porém não estão limitados a, aqueles descritos no WO 2011/008709 (Gilead Sciences) e WO 2013/112741 (Gilead Sciences);

[00927] - *Inibidores de Tirosina Cinase de Bruton (BTK):* Exemplos de BTK inibidores de incluem, porém não estão limitados a, (S)-6-amino-9-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-3-il)-7-(4-fenoxifenil)-7H-purin-8(9H)-ona, acalabrutinib (ACP-196), BGB-3111, CB988, HM71224, ibrutinib, M-2951 (evobrutinib), M7583, tirabrutinib (ONO-4059), PRN-1008, spebrutinib (CC-292), TAK-020, vecabrutinib, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12 e TAS-5315;

[00928] - *Inibidores de Cluster de Diferenciação 47 (CD47):* Exemplos de inibidores de CD47 incluem, porém não estão limitados a mAbs anti-CD47 (Vx-1004), mAbs anti-humano CD47 (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, anticorpo anti-CD47 humanizado (Hu5F9-G4), NI-1701, NI-1801, RCT-1938 e TTI-621;

[00929] - *Inibidores de Cinase Dependente de Ciclina (CDK):* inibidores de CDK incluem inibidores de CDK 1, 2, 3, 4, 6,7 e 9, tais como abemaciclib, alvocidib (HMR-1275, flavopiridol), AT-7519, dinaciclib, ibrance, FLX-925, LEE001, palbociclib, ribociclib, rigosertib, selinexor, UCN-01, SY1365, CT-7001, SY-1365, G1T38, milciclib, trilaciclib e TG-02;

[00930] - *Inibidores de Receptor de Domínio de Discoidina (DDR):* inibidores de DDR incluem inibidores de DDR1 e/ou DDR2. Exemplos

de DDR inibidores de incluem, porém não estão limitados a, aqueles descritos no WO 2014/047624 (Gilead Sciences), US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical), US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals), WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical) e WO 2013/034933 (Imperial Innovations);

[00931] - *Inibidores de histona deacetilase (HDAC):* Exemplos de inibidores de HDAC incluem, porém não estão limitados a, abexinostate, ACY-241, AR-42, BEBT-908, belinostate, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CUDC-907 (fimepinostate), entinostate, givinostate, mocetinostate, panobinostate, pracinostate, quisinostate (JNJ-26481585), resminostate, ricolinostate, SHP-141, valproic ácido (VAL-001), vorinostate, tinostamustine, remetinostate e entinostate;

[00932] - *inibidores de Indoleamina-pirrole-2,3-dioxigenase (IDO1):* Exemplos de inibidores de IDO1incluem, porém não estão limitados a, BLV-0801, epacadostate, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, indoximod, NKTR-218, vacina com base em NLG-919-based, PF-06840003, derivados de piranonaftoquinona (SN-35837), resminostate, SBLK-200802, BMS-986205 e shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455 e LY-3381916;

[00933] - *Inibidores de Janus* Cinase *(JAK):* inibidores de JAK inibem JAK1, JAK2, e/ou JAK3. Exemplos de inibidores de JAK incluem, porém não estão limitados a, AT9283, AZD1480, baricitinib, BMS-911543, fedratinib, filgotinib (GLPG0634), gandotinib (LY2784544), INCB039110 (itacitinib), lestaurtinib, momelotinib (CYT0387), NS-018, pacritinib (SB1518), peficitinib (ASP015K), ruxolitinib, tofacitinib (anteriormente tasocitinib), INCB052793 e XL019;

[00934] - *Inibidores de Proteína Tipo Lisil Oxidase (LOXL):* inibidores de LOXL incluem inibidores de LOXL1, LOXL2, LOXL3, LOXL4, e/ou LOXL5. Exemplos de inibidores de LOXL incluem, porém não estão limitados a, os anticorpos descritos no WO 2009/017833

(Arresto Biosciences). Exemplos de inibidores de LOXL2 incluem, porém não estão limitados a, os anticorpos descritos no WO 2009/017833 (Arresto Biosciences), WO 2009/035791 (Arresto Biosciences) e WO 2011/097513 (Gilead Biologics);

[00935] - *Inibidores de Matriz Metaloprotease (MMP):* inibidores de MMP incluem inibidores de MMP1 a 10. Exemplos de inibidores de MMP9incluem, porém não estão limitados a, marimastat (BB-2516), cipemastat (Ro 32-3555), GS-5745 (andecaliximab) e aqueles descritos no WO 2012/027721 (Gilead Biologics);

[00936] - *Inibidores de Proteína Cinase Ativada por Mitógeno (MEK):* inibidores de MEK incluem antroquinonol, binimetinib, cobimetinib (GDC-0973, XL-518), MT-144, selumetinib (AZD6244), sorafenib, trametinib (GSK1120212), uprosertib + trametinib, PD-0325901, pimasertib, LTT462, AS703988, CC-90003 e refametinib;

[00937] - *Inibidores de fosfatidilnositol 3-cinase (PI3K):* inibidores de PI3K incluem inibidores de PI3Kγ, PI3Kδ, PI3Kβ, PI3Kα, e/ou pan-PI3K. Exemplos de inibidores de PI3K incluem, porém não estão limitados a, ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, buparlisib (BKM120), BYL719 (alpelisib), CH5132799, copanlisib (BAY 80-6946), duvelisib, GDC-0032, GDC-0077, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, idelalisib (Zydelig®), INCB50465, IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY111A, PA799, PX-866, RG7604, rigosertib, RP5090, RP6530, SRX3177, taselisib, TG100115, TGR-1202 (umbralisib), TGX221, WX-037, X-339, X-414, XL147 (SAR245408), XL499, XL756, wortmanina, ZSTK474 e os compostos descritos no WO 2005/113556 (ICOS), WO 2013/052699 (Gilead Calistoga), WO 2013/116562 (Gilead Calistoga), WO 2014/100765 (Gilead Calistoga), WO 2014/100767 (Gilead Calistoga) e WO 2014/201409 (Gilead Sciences);

[00938] - *Inibidores de Tirosina Cinase de Baço (SYK):* Exemplos de inibidores de SYK incluem, porém não estão limitados a, 6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-morfolinofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina, BAY-61-3606, cerdulatinib (PRT-062607), entospletinib, fostamatinib (R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, tamatinib (R406), GS-9876 e aqueles descritos no US 8450321 (Gilead Connecticut) e aqueles descritos no U.S. 2015/0175616;

[00939] - *Inibidores de receptor semelhante a Toll 8 (TLR8):* Exemplos de TLR8 inibidores de incluem, porém não estão limitados a, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, motolimod, resiquimod, VTX-1463 e VTX-763;

[00940] - *Inibidores de receptor semelhante a Toll 9 (TLR9):* Exemplos de inibidores de TLR9 incluem, porém não estão limitados a, AST-008, IMO-2055, IMO-2125, lefitolimod, litenimod, MGN-1601 e PUL-042; e

[00941] - *Inibidores de Tirosina-Cinase (TKIs):* TKIs podem atingir os receptores de fator de crescimento epidérmico (EGFRs) e receptores para o fator de crescimento de fibroblasto (FGF), fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF) e fator de crescimento endothelial vascular (VEGF). Exemplos de TKIs incluem, porém não estão limitados a, afatinib, ARQ-087 (derazantinib), asp5878, AZD3759, AZD4547, bosutinib, brigatinib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, dacomitinib, dasatinib, dovitinib, E-6201, erdafitinib, erlotinib, gefitinib, gilteritinib (ASP-2215), FP-1039, HM61713, icotinib, imatinib, KX2-391 (Src), lapatinib, lestaurtinib, lenvatinib, midostaurin, nintedanib, ODM-203, osimertinib (AZD-9291), ponatinib, poziotinib, quizartinib, radotinib, rociletinib, sulfatinib (HMPL-012), sunitinib, tivoanib, TH-4000 e MEDI-575 (anticorpo anti-PDGFR).

[00942] Como usado aqui, o termo " agente quimioterapêutico" ou "quimioterapêutico" (ou "quimioterapia" no caso de tratamento com

agente quimioterapêutico) destina-se a abranger qualquer composto químico não proteináceo (isto é, não peptídico) útil no tratamento do câncer. Exemplos de agentes quimioterapêuticos incluem, pore não estão limitados a:

[00943] Agentes de alquilação tais como tiotepa e ciclofosfamida (CYTOXAN®); alquil sulfonatos tais como bussulfano, improssulfano e pipossulfano; aziridines tais como benzodepa, carboquona, meturedepa e uredepa; etileniminas e metilamelaminas incluindo altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida e trimemilolomelamina; acetogeninas, especialmente bulatacina e bulatacinona; uma camptotecina, incluindo análogo sintético topotecan; briostateína, calistatina; CC-1065, incluindo seus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina e bizelesina; criptoficinas, particularmente criptoficina 1 e criptoficina 8; dolastatina; duocarmicina, incluindo os análogos sintéticos KW-2189 e CBI-TMI; eleuterobina; 5-azacitidina; pancratistatina; uma sarcodictiina; espongistatina; mostardas de nitrogênio tais como clorambucil, clornafazina, ciclofosfamida, glufosfamida, evofosfamida, bendamustina, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, cloridrato de óxido de mecloretamina, melfalan, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida e uracil mostarda; nitrossoureias tais como carmustina, clorozotocina, foremustina, lomustina, nimustina e ranimustina; antibióticos tais como os antibióticos *enediyne* (por exemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gama II e caliqueamicina phil1), dinemicina incluindo dinemicina A, bisfosfonatos tal como clodronato, uma esperamicina, cromóforo de neocarzinostateína e cromóforos de antibiótico *enediyne* de cromoproteína relacionada, aclacinomicinas, actinomycin, authramycin, azasserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carrninomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina,

detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorrubicina (incluindo morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pyrrolino-doxorrubicina e deoxidoxorrubicina), epirrubicina, esorubicin, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tais como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostateína e zorubicina; anti-metabólitos tais como metotrexato e 5-fluorouracil (5-FU); análogos de ácido fólico tais como demopterina, metotrexato, pteropterina e trimetrexate; análogos de purina tal como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina e tioguanina; análogos de pirimidina tais como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina e floxuridina; erogênios tais como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano e testolactona; antiadrenais tais como aminoglutetimida, mitotana e trilostano; reabastecedores de ácido fólico tal como ácido frolínico; agentes radioterapêuticos tais como Rádio-223; tricotecenos, especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A e anguidina; taxoides tais como paclitaxel (TAXOL®), abraxane, docetaxel (TAXOTERE®), cabazitaxel, BIND-014, tesetaxel; análogos de platina tais como cisplatina e carboplatina, NC-6004 nanoplatina; aceglatona; glicosídeo de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracil; ansacrina; hestrabucil; bisantreno; edatraxate; defofamina; demecolcina; diaziquona; elformtina; acetato de eliptínio; uma epotilona; etoglucida; nitrato de gálio; hidroxiureia; lentinan; leucovorina; lonidamina; maitansinoides tais como maitansina e ansamitocinas; mitoguazone; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostateína; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; fluorpirimidina; ácido folínico; ácido podofilínico; 2-etil-hidrazida; procarbazina; polissacarídeo-K (PSK); razoxano; rizoxina; sizofiran; espirogermânio;

ácidotenuazônico; trabectedina, triaziquona; 2,2',2''-tricUorotriemilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinosídeo ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiopeta; clorambucil; gemcitabina (GEMZAR®); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; vinblastina; platina; etoposídeo (VP-16); ifosfamida; mitroxantrona; vancristina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; teniposídeo; edatrexate; daunomicina; aminopterina; xeoloda; ibandronate; CPT-11; inibidor de topoisomerase RFS 2000; difluorometilornitina (DFMO); retinoides tal como ácido retinoico; capecitabina; NUC-1031; FOLFIRI (fluorouracil, leucovorina e irinotecan); e sais farmaceuticamente aceitáveis, ácidos, ou derivados de qualquer um dos acima.

[00944] Também incluídos na definição "agente quimioterapêutico" são agentes anti-hormonais tais como antiestrogênios e moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs), inibidores da enzima aromatase, antiandrêgenios e sais farmaceuticamente aceitáveis, ácidos ou derivados de qualquer um dos anteriores que atuam para regular ou inibir a ação hormonal sobre os tumores.

Agentes anti-hormonais

[00945] Exemplos de antiestrogênios e SERMs includem, por exemplo, tamoxifeno (incluindo NOLVADEX™), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, ceoxifeno, LY117018, onapristona e toremifeno (FARESTON®).

[00946] Inibidores da enzima aromatase regulam a produção de estrogênio nas glândulas adrenais. Exemplos incluem 4(5)-imidazóis, aminoglutetimida, acetato de megestrol (MEGACE®), exemestano, formestano, fadrozol, vorozol (RIVISOR®), letrozol (FEMARA®) e anastrozol (ARIMIDEX®).

[00947] Exemplos de antiandrogênios incluem apalutamida, abiraterona, enzalutamida, flutamida, galeterona, nilutamida,

bicalutamida, leuprolida, goserelina, ODM-201, APC-100 e ODM-204.

[00948] Exemplos de antagonistas de receptor de progesterona incluem onapristona.

Agentes antiangiogênicos

[00949] Agentes antiangiogênicos incluem, porém não estão limitados a, ácido retinoide e derivados dos mesmos, 2-metoxiestradiol, ANGIOSTATEIN®, ENDOSTATEIN®, regorafenib, necuparanib, suramina, esqualamina, inibidor de tecido de metaloproteinase-1, inibidor de tecido de metaloproteinase-2, inibidor do ativador do plasminogênio-1, inibidor do ativador do plasminogênio-2, inibidor derivado da cartilagem, paclitaxel (nab-paclitaxel), fator 4 das plaquetas, sulfato de protamina (clupeína), derivados sulfatados da quitina (preparados a partir de cascas de caranguejo rainha), complexo de peptidoglicano polissacarídeo sulfatado (sp-pg), estaurosporina, moduladores de metabolismo de matriz incluindo análogos de prolina tal como ácido l-azetidina-2-carboxílico (LACA), cis-hidroxiprolina, d,l-3,4-desidroprolina, tiaprolina, α,α'-dipiridila, fumarato de beta-aminopropionitrila, 4-propil-5-(4-piridinil)-2(3h)-oxazolona, metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferons, 2 macroglobulina-soro, inibidor de frango de metaloproteinase-3 (ChIMP-3), quimostateína, beta-ciclodextrina tetradecassulfato, eponemicina, fumagilina, tiomalato de ouro sódico, d-penicilamina, beta-1-anticolagenase-soro, alfa-2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit dissódico, ácido n-2-carboxifenil-4-cloroantronílico dissódico ou "CCA", talidomida, esteroide angiostático, carboxiaminoimidazol, inibidores de metaloproteinase tal como BB-94 e inibidores de S100A9 tal como tasquinimod. Outros agentes antiangiogênese incluem anticorpos, preferivelmente anticorpos monoclonais contra estes fatores de crescimento angiogênico: isoformas beta-FGF, alfa-FGF, FGF-5, VEGF, VEGF-C, HGF/SF e Ang-1/Ang-2.

Agentes Antifibróticos

[00950] Agentes atifibróticos incluem, porém não estão limitados a, os compostos tal como beta-aminoproprionitrila (BAPN), bem como os compostos descritos no US 4965288 que se relacionam aos inibidores de lisil oxidase e seu uso no tratamento de doenças e condições associadas à deposição anormal de colágeno e US 4997854 relativa a compostos que inibem LOX para o tratamento de vários estados fibróticos patológicos, que são aqui incorporados por referência. Outros inibidores de são exemplares descritos em US 4943593 que se relacionam aos compostos tais como 2-isobutil-3-fluoro-, cloro-, ou bromo-alilamina, US 5021456, US 5059714, US 5120764, US 5182297, US 5252608 que relacionam 2-(1-naftiloximemil)-3-fluoroalilamina e US 2004-0248871, que são incorporados aqui por referência.

[00951] Agentes antifibróticos exemplares também incluem as aminas primárias que reagem com o grupo carbonila do sítio ativo das lisil oxidases e mais particularmente aqueles que produzem, após a ligação com a carbonila, um produto estabilizado por ressonância, tais como as seguintes aminas primárias: emilenomamina, hidrazina, fenil-hidrazina e seus derivados; semicarbazida e derivados de ureia; aminonitrilas tais como BAPN ou 2-nitroetilamina; haloaminas insaturadas e saturadas tais como 2-bromo-etilamina, 2-cloroetilamina, 2-trifluoroetilamina, 3-bromopropilamina e p-halobenzilaminas; e lactona seleno-homocisteína.

[00952] Outros agentes antifibróticos são agentes quelantes de cobre que penetram ou não as células. Compostos exemplares incluem inibidores indiretos de que bloqueiam os derivados de aldeído originados da desaminação oxidativa dos resíduos lisil e hidroxilisil pelas lisil oxidases. Exemplos incluem as tiolaminas, particularmente D-penicilamina e seus análogos tais como ácido 2-amino-5-mercapto-

5-metil-hexanoico, ácido D-2-amino-3-metil-3-((2-acetamidoetil)ditio)butanoico, ácido p-2-amino-3-metil-3-((2-aminoetil)ditio)butanoico, sulfurato de sódio-4-((p-1-dimetil-2-amino-2-carboxietil)ditio)butano, sulfunato de 2-acetamidoetil-2-acetamidoetanotiol e tri-hidrato de sódio-4-mercaptobutanossulfinato.

Agentes imunoterapêuticos

[00953] Exemplos de agentes imunoterapêuticos incluem, porém não estão limitados aos anticorpos terapêuticos adequados para o tratamento de pacientes. Alguns exemplos de anticorpos terapêuticos incluem abagovomab, ABP-980, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, altumomab, amatuximab, anatumomab, arcitumomab, bavituximab, bectumomab, bevacizumab, bivatuzumab, blinatumomab, brentuximab, cantuzumab, catumaxomab, CC49, cetuximab, citatuzumab, cixutumumab, clivatuzumab, conatumumab, dacetuzumab, dalotuzumab, daratumumab, detumomab, dinutuximab, drozitumab, duligotumab, dusigitumab, ecromeximab, elotuzumab, emibetuzumab, ensituximab, ertumaxomab, etaracizumab, farletuzumab, ficlatuzumab, figitumumab, flanvotumab, futuximab, ganitumab, gemtuzumab, girentuximab, glembatumumab, ibritumomab, igovomab, imgatuzumab, indatuximab, inotuzumab, intetumumab, ipilimumab (YERVOY®, MDX-010, BMS-734016 e MDX-101), iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lorvotuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, minretumomab, mitumomab, mogamulizumab, moxetumomab, naptumomab, narnatumab, necitumumab, nimotuzumab, nofetumomab, OBI-833 , obinutuzumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olaratumab, onartuzumab, oportuzumab, ouegovomab, panitumumab, parsatuzumab, pasudotox, patritumab, pemtumomab, pertuzumab, pintumomab, pritumumab, racotumomab, radretumab, ramucirumab (Cyramza®), rilotumumab, rituximab, robatumumab, samalizumab,

satumomab, sibrotuzumab, siltuximab, solitomab, simtuzumab, tacatuzumab, taplitumomab, tenatumomab, teprotumumab, tigatuzumab, tositumomab, trastuzumab, tucotuzumab, ublituximab, veltuzumab, vorsetuzumab, votumumab, zalutumumab e 3F8. Rituximab pode ser usado para tratar cânceres indolentes de células B, incluindo linfoma de zona marginal, WM, CLL e linfoma linfocítico pequeno. Em algumas modalidades, uma combinação de Rituximabe e agentes quimioterápicos é especialmente eficaz.

[00954] Os anticorpos terapêuticos exemplificados podem ser também rotulados ou combinados com uma partícula de radioisótopo tal como índio-111, ítrio-90 (90Y-clivatuzumab), ou iodo-131.

Terapia de Gene de Câncer e Terapia Celular

[00955] Terapia gênica de câncer e terapia celular incluem a inserção de um gene normal em células cancerosas para substituir um gene mutado ou alterado; modificação genética para silenciar um gene mutado; abordagens genéticas para matar diretamente as células do câncer; incluindo a infusão de células imunológicas projetadas para substituir a maior parte do sistema imunológico do próprio paciente para aumentar a resposta imunológica às células cancerosas, ou ativar o sistema imunológico do próprio paciente (células T ou células exterminadoras naturais) para matar células cancerosas, ou encontrar e matar células cancerosas; as abordagens genéticas para modificar a atividade celular para alterar ainda mais a responsividade imunológica endógena contra o câncer.

Editores de gene

[00956] Exemplos de sistema de edição de genoma inclui um sistema CRISPR/Cas9, um sistema de nuclease de dedo de zinco, um sistema TALEN, um sistema de endonucleases *homing* e um sistema de meganuclease.

[00957] Terapia com célula *T CAR e* terapia com célula *T TCR*

[00958] A terapia com célula T CAR inclui uma população de células efetoras imunes projetadas para expressar um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que um CAR compreende um domínio de ligação ao antígeno tumoral. A célula imune efetora é uma célula T ou uma célula NK. A terapia com células TCR-T inclui células TCR-T que são projetadas para atingir peptídeos derivados de tumor presentes na superfície das células tumorais. As células podem ser autólogas ou alogênicas.

[00959] Em algumas modalidades, o CAR compreende um domínio de ligação ao antígeno, um domínio transmembranar e um domínio de sinalização intracelular.

[00960] Em algumas modalidades, o domínio intracelular compreende um domínio de sinalização primário, um domínio coestimulatório, ou ambos de um domínio de sinalização primário e um domínio coestimulatório.

[00961] Em algumas modalidades, o domínio de sinalização primário compreende um domínio de sinalização funcional de um ou mais proteínas selecionadas do grupo que consiste em CD3 zeta, CD3 gama, CD3 delta, CD3 epsilon, FcR gama comum (FCERIG), FcR beta (Fc Epsilon Rlb), CD79a, CD79b, Fc gama RIIa, DAP10 e DAP12.

[00962] Em algumas modalidades, o domínio coestimulatório compreende um domínio funcional de uma ou mais proteínas selecionadas do grupo que consiste em CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, antígeno-1 associado com função de linfócito (LFA-I), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, um ligante que especificamente se com CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRFI), CD160, CD19, CD4, CD8alfa, CD8beta, IL2R beta, IL2R gama, IL7R alfa, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD 1 ld, ITGAE, CD103, ITGAL, CD 1 la, LFA-1, ITGAM, CD1 lb, ITGAX, CD1 lc,

ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 e NKG2D.

[00963] Em algumas modalidades, o domínio de transmembrana compreende um domínio de transmembrana de uma proteína selecionada do grupo que consiste na cadeia alfa, beta ou zeta do receptor de células T, CD28, CD3 epsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD1 la, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, IL2R beta, IL2R gama, IL7R u, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1 ld, ITGAE, CD103, ITGAL, CD1 la, LFA-1, ITGAM, CD1 lb, ITGAX, CD1 lc, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D e NKG2C.

[00964] Em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno se liga a um antígeno tumoral.

[00965] Em algumas modalidades, o antígeno de tumor é selecionado do grupo que consiste em: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (também referido como subgrupo CD2 1, CRACC, SLAMF7, CD319 e 19A24); Molécula-1 semelhante à lectina do tipo C (CLL-1 ou CLECLI); CD33; variante III do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFRvlll); gangliosídeo G2 (GD2);

gangliosídeo GD3 (aNeuSAc (2-8) aNeuSAc (2-3) bDGaip (1-4) bDGIcp (1-1) Cer); Maturação de células B de membros da família de receptores de TNF (BCMA); antígeno Tn ((Tn Ag) ou (GaINAcu-Ser/Thr)); antígeno de membrana específico da próstata (PSMA); receptor 1 órfão semelhante à tirosina cinase receptora (RORI); semelhante a Fms, tirosina cinase 3 (FLT3); Glicoproteína 72 associada ao tumor (TAG72); CD38; CD44v6; Antígeno Carcinoembrionário (CEA); Molécula de adesão de células epiteliais (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); Subunidade alfa-2 do receptor da interleucina-13 (IL-13Ra2 ou CD213A2); Mesotelina; Receptor alfa da interleucina 11 (IL-11Ra); antígeno de células-tronco da próstata (PSCA); Protease Serina 21(Testisina ou PRSS21); receptor 2 do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR2); Antígeno de Lewis (Y); CD24; receptor beta do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR-beta); antígeno embrionário específico de estágio 4 (SSEA-4); CD20; delta como 3 (DLL3); receptor alfa de folato; receptor de tirosina-proteína cinase, ERBB2 (Her2/neu); Mucina 1, superfície celular associada (MUC1); receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR); molécula de adesão de células neurais (NCAM); Prostase; ácido fosfatase prostático (PAP); fator de alongamento 2 mutado (ELF2M); Efrina B2; proteína alfa de ativação de fibroblastos (FAP); receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (receptor IGF-I), anidrase carbônica IX (CAIX); Subunidade de Proteassoma (Prosome, Macropaina), Tipo Beta, 9 (LMP2); glicoproteína 100 (gp100); proteína de fusão do oncogene que consiste na região do cluster de ponto de interrupção (BCR) e homólogo 1 do oncogene viral de murineleucemia de Abelson (Abl) (bcr-abl); tirosinase; receptor 2 de efrina tipo A (EphA2); Fucosil GM1; molécula de adesão sialil Lewis (sLe); gangliosídeo GM3 (aNeuSAc (2-3) bDGalp (1-4) bDGlcp (1-1) Cer); transglutaminase 5 (TGS5); antígeno associado a melanoma de

alto peso molecular (HMWMAA); o-acetil-GD2 gangliosídeo (OAcGD2); receptor beta de folato; marcador endotelial tumoral 1 (TEM1/CD248); marcador endotelial tumoral relacionado 7 (TEM7R); seis antígenos epiteliais transmembrana da próstata I (STEAP1); claudina 6 (CLDN6); receptor do hormônio estimulador da tireoide (TSHR); receptor de classe C acoplado à proteína G grupo 5, membro D (GPRCSD); estrutura 61 de leitura aberta de cromossomo X (CXORF61); CD97; CD179a; linfoma cinase anaplásico (ALK); Ácido polisialico; específico da placenta 1 (PLAC1); porção hexassacarídica da globoH glicoceramida (GloboH); antígeno de diferenciação da glândula mamária (NY-BR-1); uroplacina 2 (UPK2); Receptor celular 1 do vírus da hepatite A (HAVCR1); adrenoceptor beta 3 (ADRB3); panexina 3 (PANX3); receptor 20 acoplado à proteína G (GPR20); complexo de antígeno linfocitário 6, locus K 9 (LY6K); receptor olfativo 51E2 (ORS IE2); Proteína de estrutura de leitura alternativa gama TCR (TARP); Proteína de tumor de Wilms (WT1); Antígeno 1 de câncer/testículo (NY-ESO-1); antígeno 2 de câncer/testículo (LAGE-la); antígeno 1 associado ao melanoma (MAGE-A1); Gene 6 da variante de translocação ETS, localizado no cromossomo 12p (ETV6-AML); proteína 17 do esperma (SPA17); Família de Antígenos X, Membro 1A (XAGE1); receptor 2 da superfície celular de ligação à angiopoietina (Tie 2); antígeno-1 de câncer de testículo de melanoma (MADCT-1); antígeno-2 de câncer de testículo de melanoma (MAD-CT-2); Antígeno 1 relacionado com Fos; proteína tumoral p53, (p53); mutante p53; prosteína; survivina; telomerase; Antígeno-1 de tumor de carcinoma de próstata (PCTA-1 ou Galectina 8), antígeno de melanoma reconhecido por células T 1 (MelanA ou MARTI); mutante de sarcoma (Ras) de rato; telomerase transcriptase reversa humana (hTERT); pontos de interrupção de translocação de sarcoma; inibidor de apoptose de melanoma (ML-IAP); ERG (protease transmembranar, serina 2

(TMPRSS2) gene de fusão ETS); N-acetil glucosaminil-transferase V (NA17); proteína de caixa emparelhada Pax-3 (PAX3); receptor erógeno; Ciclina B1; homólogo derivado de neuroblastoma de oncogene viral de mielocitomatose aviária v-myc (MYCN); Membro C da Família homólogo a Ras (RhoC); Proteína 2 relacionada com a tirosinase (TRP-2); Citocromo P450 1B1 (CYP IBI); Fator de ligação CCCTC (proteína de dedo de zinco) - como (BORIS ou irmão do regulador de sítios impressos), antígeno de carcinoma de células escamosas reconhecido por células T 3 (SART3); Proteína de caixa emparelhada Pax-5 (PAX5); proteína de ligação à proacrosina sp32 (OY-TES I); proteína tirosina cinase específica de linfócitos (LCK); Uma proteína âncora de cinase 4 (AKAP-4); sarcoma sinovial, ponto de interrupção X 2 (SSX2); Receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE-I); renal ubíquo 1 (RUI); renal ubíquo 2 (RU2); legumain; papilomavírus humano E6 (HPV E6); papilomavírus humano E7 (HPV E7); carboxil esterase intestinal; proteína de choque térmico 70-2 mutada (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; Receptor 1 do tipo imunoglobulina associado a leucócitos (LAIRI); Fragmento Fc do receptor de IgA (FCAR ou CD89); Leucócito receptor semelhante à imunoglobulina, membro 2 da subfamília A (LILRA2); Membro f da família do tipo molécula CD300 (CD300LF); Membro A da família de domínio de lectina de tipo C 12 (CLEC12A); antígeno 2 de células estromais da medula óssea (BST2); Módulo semelhante a EGF contendo receptor de hormônio semelhante à mucina tipo 2 (EMR2); antígeno de linfócito 75 (LY75); Glipican-3 (GPC3); receptor Fc tipo 5 (FCRL5); e polipptídeo tipo imunoglobulina lambda 1 (IGLL1).

[00966] Em algumas modalidades, o antígeno tumoral é selecionado de CD150, 5T4, ActRIIA, B7, BMCA, CA-125, CCNA1, CD123, CD126, CD138, CD14, CD148, CD15, CD19, CD20, CD200, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD261, CD262, CD30,

CD33, CD362, CD37, CD38, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD46, CD5, CD52, CD53, CD54, CD56, CD66a-d, CD74, CD8, CD80, CD92, CE7, CS-1, CSPG4, ED-B fibronectina, EGFR, EGFRvIII, EGP-2, EGP-4, EPHa2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, FBP, GD2, GD3, HER1-HER2 em combinação, HER2-HER3 em combinação, HERV-K, glicoproteína de envelope de HIV-1 gp120, glicoproteína de envelope de HIV-1 gp41, HLA-DR, HM1,24, HMW-MAA, Her2, Her2/neu, IGF-1R, IL-11Ralfa, IL-13R-alfa2, IL-2, IL-22R-alfa, IL-6, IL-6R, Ia, Ii, L1-CAM, molécula de adesão de célula L1, Lewis Y, LI-CAM, MAGE A3, MAGE-A1, MART-1, MUC1, ligantes de NKG2C, ligantes de NKG2D, NYESO-1, OEPHa2, PIGF, PSCA, PSMA, ROR1, T101, TAC, TAG72, TIM-3, TRAIL-R1, TRAIL-RI (DR4), TRAIL-R2 (DR5), VEGF, VEGFR2, WT-I, um receptor acoplado à proteína G, alfafetoproteína (AFP), um fator de angiogênese, uma molécula de ligação cognata exógena (ExoCBM), produto oncogene, receptor anti-folato, c-Met, antígeno carcinoembrionário (CEA), ciclina (D 1), efrinaB2, antígeno tumoral epitelial, receptor de estrogênio, receptor fetal de aceticolina, proteína de ligação de folato, gp100, antígeno de superfície de hepatite B, cadeia kappa, cadeia leve kappa, kdr, cadeia lambda, livina, antígeno associado a melanoma, mesotelina, camundongo duplo minuto 2 homólogo (MDM2), mucina 16 (MUC16), p53 mutado, ras mutado, antígenos de necrose, antígeno oncofetal, ROR2, receptor de progesterona, antígeno específico da próstata, tEGFR, tenascina, Microgiobuiína P2-Microgiobuiína e semelhante ao receptor Fc 5 (FcRL5).

[00967] Exemplos não limitantes de terapias com célula incluem Algenpantucel-L, Sipuleucel-T, (BPX-501) rivogenlecleucel US9089520, WO2016100236, AU-105, ACTR-087, células exterminadoras naturais alogênicas ativadas CNDO-109-AANK, MG-4101, AU-101, BPX-601, FATE-NK100, células tronco hematopoieticas

LFU-835, Imilecleucel-T, baltaleucel-T, PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-ARTEMIS, ProHema, Terapia com células-tronco de medula óssea tratada com FT-1050, células CD4CARNK-92, CryoStim, AlloStim, células huCART-meso transduzidas por lentivírus, células CART-22, células EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR T, autólogas 4H11-28z/célula T fIL-12/EFGRt, CCR5-SBC-728-HSPC, CAR4-1BBZ, CH-296, dnTGFbRII-NY-ESOc259T, Ad-RTS-IL-12, IMA-101, IMA-201, CARMA-0508, TT-18, CMD-501, CMD-503, CMD-504, CMD-502,CMD-601,CMD-602 e CSG-005.

[00968] Em algumas modalidades, o antígeno de direcionamento de tumor inclui: alfa-fetoproteína, tal como ET-1402 e AFP-TCR; Receptor 1 da toxina do antraz, tal como terapia com células T anti-TEM8 CAR; Antígenos de maturação de células B (BCMA), tal como bb-2121, UCART-BCMA, ET-140, KITE-585, MCM-998, LCAR-B38M, CART-BCMA, SEA-BCMA, BB212, UCART-BCMA, ET-140, P-BCMA-101 e AUTO-2 (APRIL-CAR); anticorpos Anti-CLL-1, tal como KITE-796; B7 homólogo 6, tal como CAR-NKp30 e CAR-B7H6; antígeno de linfócito B CD19, tais como TBI-1501, células T CTL-119 huCART-19, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-017, (WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386), axicabtagene ciloleucel (KTE-C19), US7741465, US6319494, UCART-19, EBV-CTL, T tisagenlecleucel-T (CTL019), WO2012079000, WO2017049166, Células T que expressam CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt, terapia com células T CAR blindadas CD19/4-1BBL, C-CAR-011, CIK-CAR.CD19, Células T CD19CAR-28-zeta, PCAR-019, MatchCART, DSCAR-01 e IM19 CAR-T; Antígeno de linfócitos B CD20, tal como ATTCK-20; Adesão de células de linfócitos B, tal como UCART-22 e JCAR-018 (WO2016090190); NY-ESO-1, tal como GSK-3377794 e TBI-1301; Anidrase carbônica, tal como DC-Ad-GMCAIX; Gene suicida da caspase 9, tal como CaspaCIDe DLI e BPX-501;CCR5, tal como

SB-728; CDw123, tal como MB-102 e UCART-123; CD20m tal como CBM-C20,1; CD4, tal como ICG-122; CD30, tal como CART30 (CBM-C30,1); CD33, tal como CIK-CAR.CD33; CD38, tal como T-007 e UCART-38; ligante de CD40, tal como BPX-201; moduladores de proteína 4 CEACAM, tal como MG7-CART; Claudina 6, tal como CSG-002; EBV direcionado, tal como CMD-003; EGFR, tal como células T autólogas 4H11-28z/fIL-12/EFGRt; Endonuclease, tal como PGN-514 e PGN-201; Linfócitos T específicos do vírus Epstein-Barr,tais como TT-10; Erbb2, tais como CST-102 e CIDeCAR; Gangliosídeo (GD2), tais como 4SCAR-GD2; Glutamato carboxipeptidase II, tais como CIK-CAR.PSMA, CART-PSMA-TGFßRDN e P-PSMA-101; Glipican-3 (GPC3), tal como TT-16 e GLYCAR; Hemoglobina, tal como PGN-236; receptor do fator de crescimento de hepatócitos, tal como anti-cMet RNA CAR T; proteína E7 do papilomavírus humano, tal como KITE-439; receptor III de imunoglobulina gama Fc, tal como ACTR087; IL-12, tal como DC-RTS-IL-12; Agonista/mucina 16 de IL-12, tal como JCAR-020; IL-13 alfa 2, tal como MB-101; IL-2, tal como CST-101; K-Ras GTPase, tal como terapia com células mTCR anti-KRAS G12V; Molécula de adesão de células neurais L1 L1CAM (CD171), tal como JCAR-023; Proteína de membrana latente 1/proteína de membrana latente 2, tal como células dendríticas autólogas transduzidas por Ad5f35-LMPd1-2; antígeno 10 associado ao melanoma, tal como MAGE-A10C796T e MAGE-A10 TCR; antígeno associado ao melanoma 3/Antígeno associado ao melanoma 6 (MAGE A3/A6) tal como KITE-718; Mesotelina, tal como CSG-MESO e TC-210; NKG2D, tais como NKR-2; receptor de Ntrkr1 tirosina cinase, tal como JCAR-024; receptores de célula T, tais como BPX-701 e IMCgp100; linfócito T, tais como TT-12; linfócitos infiltrantes de tumor, tais como LN-144 e LN-145; e proteína de tumor de Wilms, tais como JTCR-016, WT1-CTL.

Terapia de combinação de Linfoma e Leucemia

[00969] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de linfoma ou leucemia. Estes agentes incluem aldesleucina, alvocidib, tri-hidrato de amifostina, aminocamptotecina, antineoplaston A10, antineoplaston AS2-1, globulina antitimócito, trióxido de arsênio, inibidor de proteína da família Bcl-2 ABT-263, beta aletina, BMS-345541, bortezomib (VELCADE®), bortezomib (VELCADE®, PS-341), briostateína 1, bulsulfan, campath-1H, carboplatina, carfilzomib (Kyprolis®), carmustina, caspofungin acetato, CC-5103, clorambucil, CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona), cisplatina, cladribine, clofarabina, curcumina, CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona), ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, denileucin diftitox, dexametasona, docetaxel, dolastatina 10, doxorrubicina, cloridrato de doxorrubicina, DT-PACE (dexametasona, talidomida, cisplatina, doxorrubicina, ciclofosfamida e etoposídeo), enzastaurina, epoetin alfa, etoposídeo, everolimus (RAD001), FCM (fludarabina, ciclofosfamida e mitoxantrona), FCR (fludarabina, ciclofosfamida e rituximab), fenretinida, filgrastim, flavopiridol, fludarabina, FR (fludarabina e rituximab), geldanamicina (17-AAG), hyperCVAD (ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorrubicina, dexametasona, metotrexato e citarabina), ICE (ifosfamida, carboplatina e etoposídeo), cloridrato de ifosfamida, irinotecan, interferon alfa-2b, ixabepilona, lenalidomida (REVLIMID®, CC-5013), células exterminadoras ativadas por linfocina, MCP (mitoxantrona, clorambucil e prednisolona), melfalan, mesna, metotrexato, cloridrato de mitoxantrona, gadolínio de motexafina, mofetila de micofenolatoa, nelarabina, obatoclax (GX15-070), oblimersen, octreotide acetato, ácidos graxos de ômega-3, Omr-IgG-am (WNIG, Omrix), oxaliplatina, paclitaxel, palbociclib (PD0332991), pegfilgrastim, cloridrato de doxorrubicina lipossomal pegilada,

perifosina, prednisolona, prednisona, ligante de flt3 recombinante, trombopoietina humana recombinante, interferon alfa recombinante, interleucina-11 recombinante, interleucina-12 recombinante, rituximab, R-CHOP (rituximab e CHOP), R-CVP (rituximab e CVP), R-FCM (rituximab e FCM), R-ICE (rituximab e ICE) e R-MCP (rituximab e MCP), R-roscovitina (seliciclib, CYC202), sargramostim, citrato de sildenafil, sinvastatina, sirolimus, estiril sulfonas, tacrolimus, tanespimicina, temsirolimus (CCI-779), talidomida, linfócitos alogênicos terapêuticos, vinorbistina, vinorbistina, vinorbistina, vinorbistina, vinorbistina SAHA (ácido suberanilo-hidroxâmico, ou suberoílo, anilida e ácido hidroxâmico), vemurafenib (Zelboraf ®) e venetoclax (ABT-199).

[00970] Outra abordagem modificada pe radioimunoterapia, em que a anticorpo monoclonal é combinado com uma partícula de radioisótopo, tais como índio-111, ítrio-90 e iodo-131. Exemplos de terapias de combinação incluem, porém não estão limitados a, iodo-131 tositumomab (BEXXAR®), ítrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) e BEXXAR® com CHOP.

[00971] As terapias acima mencionadas podem ser complementadas com transplante ou tratamento de células-tronco combinados. Os procedimentos terapêuticos incluem transplante de células-tronco de sangue periférico, transplante autólogo de células-tronco hematopoieticas, transplante autólogo de medula óssea, terapia com anticorpos, terapia biológica, terapia com inibidor de enzima, irradiação corporal total, infusão de células-tronco, ablação da medula óssea com suporte de células-tronco, transplante de células-tronco de sangue periférico tratado *in vitro*, transplante de sangue do cordão umbilical, técnica de imunoenzima, terapia de raios gama cobalto-60 de baixo LET , cirurgia convencional, radioterapia e transplante de células-tronco hematopoeticas não mieloablativas alogênicas.

Terapia de combinação de Linfomas Não Hodgkin

[00972] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de linfomas não Hodgkin (NHL), especialmente aqueles de origem de células B, que incluem os anticorpos monoclonais, abordagens de quimioterapia padrão (por exemplo, CHOP, CVP, FCM, MCP e similares), radioimunoterapia e combinações dos mesmos, especialmente integração de uma terapia de anticorpos com quimioterapia.

[00973] Exemplos de anticorpos monoclonais não conjugados para o tratamento de cânceres de célula B/NHL incluem rituximab, alemtuzumab, anticorpos anti-CD20 humanos ou humanizado, lumiliximab, ligante de indução de apoptose relacionada a anti-TNF (anti-TRAIL), bevacizumab, galiximab, epratuzumab, SGN-40 e anti-CD74.

[00974] Exemplos de agentes anticorpo experimentais usados no tratamento de cânceres de célula B/NHL incluem ofatumumab, ha20, PRO131921, alemtuzumab, galiximab, SGN-40, CHIR-12.12, epratuzumab, lumiliximab, apolizumab, milatuzumab e bevacizumab.

[00975] Exemplos de regimes padrãos de quimioterapia para cânceres de célula B/NHL incluem CHOP, FCM, CVP, MCP, R-CHOP, R-FCM, R-CVP e R-MCP.

[00976] Exemplos de radioimunoterapia para cânceres de célula B/NHL incluem ítrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) e iodo-131 tositumomab (BEXXAR®).

Terapia de combinação de Linfoma de Célula Manto

[00977] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de linfoma da célula manto (MCL), que incluem quimoterapias de combinação tais como CHOP, hiperCVAD e FCM. Estes regimes podem também ser suplementados com anticorpo monoclonal rituximab para formar

terapias de combinação R-CHOP, hiperCVAD-R e R-FCM. Qualquer uma das terapias acima mencionadas pode ser combinada com transplante de célula-tronco ou ICE a fim de tratar MCL.

[00978] Outros exemplos de agentes terapêuticos adequados para o tratamento de MCL incluem:

[00979] - imunoterapia, tal como anticorpos monoclonais (como rituximab) e vacinas contra câncer, tal como GTOP-99, que são baseados na composição genética do tumor de um paciente individual;

[00980] - radioimunoterapia, em que um anticorpo monoclonal é combinado com uma partícula de radioisótopo, tais como iodo-131 tositumomab (BEXXAR®), ítrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) e BEXXAR® em tratamento sequencial com CHOP;

[00981] - transplante autólogo de células-tronco acoplado à quimioterapia em altas doses, com administração de inibidores de proteassoma tal como bortezomibe (VELCADE® ou PS-341), ou administração de antiangiogênese tal como talidomida, especialmente em combinação com rituximab;

[00982] - fármacos que levam à degradação da proteína Bcl-2 e aumentam a sensibilidade das células cancerosas à quimioterapia, tais como oblimersen, em combinação com outros agentes quimioterapêuticos;

[00983] - inibidores de mTOR, que podem inibir a inibição de crescimento celular e até mesmo morte celular. Exemplos não limitantes são sirolimus, temsirolimus (TORISEL®, CCI-779), CC-115, CC-223, SF-1126, PQR-309 (bimiralisib), voxtalisib, GSK-2126458 e temsirolimus em combinação com RITUXAN®, VELCADE®, ou outros agentes quimioterapêuticos;

[00984] - outros agentes tais como flavopiridol, palbociclib (PD0332991), R-roscovitina (selicicilib, CYC202), estiril sulfonas, obatoclax (GX15-070), TRAIL, anticorpos de DR4 e DR5 de receptores

de morte Anti-TRAIL, temsirolimus (TORISEL®, CCI-779), everolimus (RAD001), BMS-345541, curcumin, SAHA, talidomida, lenalidomida (REVLIMID®, CC-5013) e geldanamicina (17-AAG).

Terapia de combinação de Macroglobulinemia de Waldenstrom

[00985] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de Macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), que incluem aldesleucina, alemtuzumab, alvocidib, amifostina tri-hidrato, aminocamptotecina, antineoplaston A10, antineoplaston AS2-1, globulina anti-timócito, trióxido arsênico, HSPPC-96 derivado de tumor humano autólogo, inibidor de proteína da família Bcl-2 ABT-263, beta aletina, bortezomib (VELCADE®), bryostatein 1, bussulfano, campat-1H, carboplatina, carmustina, caspofungin acetato, CC-5103, cisplatina, clofarabina, ciclofosfamida, ciclosporine, citarabina, denileukin diftitox, dexametasona, docetaxel, dolastatina 10, cloridrato de doxorrubicina, DT-PACE, enzastaurina, epoetin alfa, epratuzumab (anticorpo humanizado hLL2-anti-CD22), etoposídeo, everolimus, fenretinida, filgrastim, fludarabina, ifosfamida, índio-111 anticorpo monoclonal MN-14, iodo-131 tositumomab, cloridrato de irinotecan, ixabepilona, células exterminadoras ativadas por linfocina, melfalan, mesna, metotrexato, cloridrato de mitoxantrona, anticorpo monoclonal CD19 (tal como tisagenlecleucel-T, CART-19, CTL-019), anticorpo monoclonal CD20, gadolínio de motexafina, micofenolato mofetila, nelarabina, oblimersen, acetato de octreotida, ácidos graxos de ômega-3, oxaliplatina, paclitaxel, pegfilgrastim, doxorrubicina lipossomal pegilada cloridrato de, pentostateina, perifosina, prednisona, ligante flt3 recombinante, trombopoietina humana recombinante, interferon alfa recombinante, interleucina-11 recombinante, interleucina-12 recombinante, rituximabe, sargramostim, citrato de sildenafil (VIAGRA®), sinvastatina, sirolimus, tacrolimus, tanespimioticina, talidomida, linfócitos alogênicos terapêuticos ,

tositumomabe, veltuzumabe, sulfato de vincristina, ditartrato de vinorelbina, vorinostate, vacina de peptídeo WT1 126-134, vacina de peptídeo analógico WT-1, ibritumomabe de ítrio-90, ibritumomabe de ítrio, tiuxetano de ítrio-90 epratuzumabe humanizado e quaisquer combinações dos mesmos.

[00986] Outros exemplos de procedimentos terapêuticos usados para tratar WM incluem transplante de células-tronco de sangue periférico, transplante de células-tronco hematopoieticas autólogas, transplante de medula óssea autóloga, terapia de anticorpos, terapia biológica, terapia com inibidor de enzima, irradiação corporal total, infusão de células-tronco, ablação de medula óssea com suporte de células-tronco , transplante de células-tronco de sangue periférico tratado in vitro, transplante de sangue do cordão umbilical, técnicas de imunoenzima, terapia de raios gama cobalto-60 de baixo LET, bleomicina, cirurgia convencional, radioterapia e transplante de células-tronco hematopoieticas alogênicas não mieloablativas.

Terapia de combinação de Linfoma de célula B grande difuso

[00987] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de linfoma de célula B grande difuso (DLBCL), que incluem ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona, anticorpos monoclonais anti-CD20, etoposídeo, bleomicina, muitos dos agentes listados para WM e qualquer combinação dos mesmos, tais como ICE e R-ICE.

Terapia de combinação de Leucemia linfocítica crônica

[00988] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de leucemia linfocítica crônica (CLL), que incluem clorambucil, ciclofosfamida, fludarabina, pentostateina, cladribina, doxorrubicina, vincristina, prednisona, prednisolona, alemtuzumab, muitos dos agentes listados para WM e terapia de combinação e quimioimunoterapia, incluindo os seguintes

regimes de combinação comuns: CVP, R-CVP, ICE, R-ICE, FCR e FR.

Mielofibrose Terapia de combinação de

[00989] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de mielofibrose, que incluem inibidores de *hedgehog*, inibidores de histona deacetilase (HDAC) e inibidores de tirosina cinase. Exemplos não limitantes de inibidores de *hedgehog* são saridegib e vismodegib.

[00990] Exemplos de inibidores de HDAC incluem, porém não estão limitados a, pracinostate e panobinostate.

[00991] Exemplos não limitantes de inibidores de tirosina cinase incluem lestaurtinib, bosutinib, imatinib, gilteritinib, radotinib e cabozantinib.

Terapia de combinação de Doença hiperproliferativa

[00992] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de uma doença hiperproliferativa, que incluem gemcitabina, nab-paclitaxel e gemcitabina/nab-paclitaxel com um inibidor de JAK e/ou inibidor de PI3Kδ.

Terapia de combinação de Câncer de bexiga

[00993] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de câncer de bexiga, que incluem atezolizumab, carboplatina, cisplatina, docetaxel, doxorrubicina, fluororuracil (5-FU), gemcitabina, idosfamida, Interferon alfa-2b, metotrexato, mitomicina, nab-paclitaxel, paclitaxel, pemetrexed, tiotepa, vinblastina e quaisquer combinações dos mesmos.

Terapia de combinação de Câncer de mama

[00994] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de câncer de mama, que incluem paclitaxel ligado à albumina, anastrozol, capecitabina,

carboplatina, cisplatina, ciclofosfamida, docetaxel, doxorrubicina, epirrubicina, everolimus, exemestano, fluororuracil, fulvestrant, gemcitabina, Ixabepilona, lapatinib, Letrozol, metotrexato, mitoxantrona, paclitaxel, doxorrubicina lipossomal pegilada, pertuzumab, tamoxifeno, toremifeno, trastuzumab, vinorelbina e quaisquer combinações dos mesmos.

Terapia de combinação de Câncer de mama triplo negativo

[00995] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de câncer de mama triplo negativo, que incluem ciclofosfamida, docetaxel, doxorrubicina, epirrubicina, fluororuracil, paclitaxel e combinações dos mesmos.

Terapia de combinação de Câncer colorretal

[00996] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de câncer colorretal, que incluem bevacizumab, capecitabina, cetuximab, fluororuracil, irinotecan, leucovorina, oxaliplatina, panitumumab, ziv-aflibercept e quaisquer combinações dos mesmos.

Terapia de combinação de Câncer de próstata resistente à castração

[00997] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de câncer de próstata resistente à castração, que incluem abiraterona, cabazitaxel, docetaxel, enzalutamida, prednisona, sipuleucel-T e quaisquer combinações dos mesmos.

Terapia de combinação de Câncer da junção esofágica e esofagogástrica

[00998] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de câncer da junção esofágica e esofagogástrica, que incluem capecitabina, carboplatina, cisplatina, docetaxel, epirrubicina, fluorpirimidina, fluororuracil, irinotecan, leucovorina, oxaliplatina, paclitaxel, ramucirumab,

trastuzumab e quaisquer combinações dos mesmos.

Terapia de combinação de Câncer gástrico

[00999] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de cancer gástrico, que incluem capecitabina, carboplatina, cisplatina, docetaxel, epirrubicina, fluorpirimidina, fluororuracil, Irinotecan, leucovorina, mitomicina, oxaliplatina, paclitaxel, ramucirumab, trastuzumab e quaisquer combinações dos mesmos.

Terapia de combinação de Câncer de cabeça e pescoço

[001000] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de câncer de cabeça e pescoço, que incluem afatinib, bleomicina, capecitabina, carboplatina, cetuximab, cisplatina, docetaxel, fluororuracil, gemcitabina, hidroxiureia, metotrexato, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, vinorelbina e quaisquer combinações dos mesmos.

Terapia de combinação de Câncer hepatocelular

[001001] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de câncer hepatocelular, que incluem capecitabina, cisplatina, fluorpirimidina, 5-fluorourcil, gemecitabina, oxaliplatina, sorafenib e quaisquer combinações dos mesmos.

Terapia de combinação de Carcinoma hepatocelular

[001002] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de carcinoma hepatocelular, que incluem capecitabina, doxorrubicina, gemcitabina, sorafenib e quaisquer combinações dos mesmos.

Terapia de combinação de câncer pulmonar de não célula pequena

[001003] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de câncer pulmonar de célula não pequena (NSCLC), que incluem afatinib, paclitaxel ligado à

albumina, alectinib, bevacizumab, bevacizumab, cabozantinib, carboplatina, cisplatina, crizotinib, dabrafenib, docetaxel, erlotinib, etoposídeo, gemcitabina, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, pemetrexed, ramucirumab, trametinib, trastuzumab, vandetanib, vemurafenib, vinblastina, vinorelbina e quaisquer combinações dos mesmos.

Terapia de combinação de Câncer pulmonar de célula pequena

[001004] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de câncer pulmonar de célula pequena (SCLC), que incluem bendamustime, carboplatina, cisplatina, ciclofosfamida, docetaxel, doxorrubicina, etoposídeo, gemcitabina, ipillimumab, irinotecan, nivolumab, paclitaxel, temozolomida, topotecan, vincristina, vinorelbina e quaisquer combinações dos mesmos.

Terapia de combinação de melanoma

[001005] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de melanoma, que incluem paclitaxel ligado à albumina, carboplatina, cisplatina, cobiemtinib, dabrafenib, dacrabazina, IL-2, imatinib, interferon alfa-2b, ipilimumab, nitrossoureia, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, pilimumab, temozolomida, trametinib, vemurafenib, vinblastina e quaisquer combinações dos mesmos.

Terapia de combinação de Câncer ovariano

[001006] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de câncer ovariano, que incluem 5-flourouracil, paclitaxel ligado à albumina, altretamina, anastrozol, bevacizumab, capecitabina, carboplatina, cisplatina, ciclofosfamida, docetaxel, doxorrubicina, etoposídeo, exemestano, gemcibabina, ifosfamida, irinotecan, letrozol, acetato de leuprolida, doxorrubicina lipossomal, acetato de megestrol, melfalan, olaparib,

oxaliplatina, paclitaxel, pazopanib, pemetrexed, tamoxifeno, topotecan, vinorelbina e quaisquer combinações dos mesmos.

Terapia de Combinação de Câncer Pancreático

[001007] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de pancreatic cancer, que incluem 5-fluorourcil, paclitaxel ligado à albumina, capecitabina, cisplatina, docetaxel, erlotinib, fluorpirimidina, gemcitabina, irinotecan, leucovorina, oxaliplatina, paclitaxel e quaisquer combinações dos mesmos.

Terapia de Combinação de Carcinoma de Célula Renal

[001008] Em algumas modalidades, os agentes terapêuticos adicionais são adequados para o tratamento de carcinoma de célula renal, que incluem axitinib, bevacizumab, cabozantinib, erlotinib, everolimus, levantinib, nivolumab, pazopanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus e quaisquer combinações dos mesmos.

VII. Preparação de Composto

[001009] Algumas modalidades da presente invenção estão direcionadas aos processos e intermediários úteis para a preparação dos compostos fornecidos aqui ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[001010] Os compostos descritos aqui podem ser purificados por qualquer um dos meios conhecidos na técnica, incluindo meios cromatográficos, tais como cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), cromatografia preparativa em camada fina, cromatografia em coluna rápida e cromatografia de troca iônica. Qualquer fase estacionária adequada pode ser usada, incluindo fases normais e reversas, bem como resinas iônicas. Mais tipicamente, os compostos descritos são purificados por meio de cromatografia em sílica-gel e/ou alumina.

[001011] Durante qualquer um dos processos de preparação dos

compostos fornecidos aqui, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos sensíveis ou reativos em qualquer uma das moléculas em questão. Isto pode ser alcançado por meio de grupos de proteção convencionais, como descrito em trabalhos padrão, tais como T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 4ª Ed., Wiley, Nova Iorque 2006. Os grupos de proteção podem ser removidos em um estágio subsequente conveniente usando métodos conhecidos na técnica.

[001012] Entidades químicas exemplares úteis em métodos das modalidades serão agora descritas por referência a esquemas sintéticos ilustrativos para sua preparação geral aqui e os exemplos específicos que se seguem. Os técnicos reconhecerão que, para obter os vários compostos aqui, os materiais de partida podem ser adequadamente selecionados de modo que os substituintes desejados em última instância sejam transportados através do esquema de reação sem a proteção apropriada para produzir o produto desejado. Alternativamente, pode ser necessário ou desejável empregar, no lugar do substituinte finalmente desejado, um grupo adequado que pode ser transportado através do esquema de reação e substituído como apropriado pelo substituinte desejado. Além disso, alguém versado na técnica reconhecerá que as transformações mostradas nos esquemas abaixo podem ser realizadas em qualquer ordem que seja compatível com a funcionalidade dos grupos pendentes particulares. Cada uma das reações descritas nos esquemas gerais é preferencialmente realizada em uma temperatura de cerca de 0 ° C à temperatura de refluxo do solvente orgânico usado.

[001013] Os métodos da presente invenção geralmente fornecem um enantiômero ou diastereômero específico como o produto desejado, embora a estereoquímica do enantiômero ou diastereômero não tenha sido determinada em todos os casos. Quando a estereoquímica do

estereocentro específico no enantiômero ou diastereômero não é determinada, o composto é desenhado sem mostrar qualquer estereoquímica naquele estereocentro específico, embora o composto possa ser substancialmente enantiomérica ou disatereomericamente puro.

[001014] Sínteses representativas de compostos da presente invenção são descritos nos esquemas abaixo e os exemplos particulares que se seguem.

Listas de Abreviações e Acrôminos

Abreviação	Significado
°C	Graus Celsius
Ac	Acetila
ACN ou MeCN	Acetonitrila
AcOH	Ácido acético
aq.	Aquoso
Ar	Argônio
ATP	Trifosfato de adenosina
Boc	terc-butiloxicarbonila
br	amplo
ca	cerca de
$CH(OCH_3)_3$	Ortoformiato de trimetila
c-Pr ou c-propil	ciclopropila
Cy	ciclo-hexila
d	Dupleto ou deuterado
DCE	Dicloroeteno
DCM ou CH_2Cl_2	Diclorometano
dd	Dupleto de dupletos
DIEA ou DIPEA	Di-isopropiletilamina
DMAc ou DMA	Dimetilacetamida
DMAP	Dimetilaminopiridina

DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DME	Dimetoxietano
dt	Dupleto-tripleto
eq	Equivalentes
ES/EM	Espectrometria de massa por eletrovaporização
Et	Etila
EA ou EtOAc	Acetato de etila
g	Gramas
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridínio
HCOOH	Ácido fórmico
Hex	Hexanos
HPLC	cromatografia líquida de pressão elevada
hr ou h ou hrs	Horas
Hz	Hertz
IPA	Álcool isopropílico
i-pr ou i-Pr	Isopropila
J	Constante de acoplamento (MHz)
K_2CO_3	Carbonato de potássio
Kg ou kg	Quilograma
L	Litro
LCMS ou LC-EM	Cromatografia líquida–espectroemtria de massa
M	Molar
m	multipleto
M+	Pico de massa

M+H+	Pico de massa mais hidrogênio
Me	Metila
MeOH	Metanol
mg	Miligrama
MHz	Megahertz
ml ou mL	Mililitro
mM	Milimolar
mmol	Milimole
mol	Mole
EM	Espectrometria de massa
Ms	metanossulfonila
N	Normal
NaH	Hidreto de sódio
n-Bu ou Bu	Butila
NH_4Cl	Cloreto de amônio
RMN	Ressonância magnética Nuclear
NMP	N-metilpirrolidinona
Pd-C/ Pd/C	Paládio sobre Carbono
$Pd_2(dba)_3$	Tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio
PE	Éter de petróleo
Ph	Fenila
q	Quarteto
RP	Fase reversa
RT ou rt	Temperatura ambiente
s	Singleto
sat. ou satd.	Saturado
sec	segundo(s)
sec-Bu	sec-Butila
t	Tripleto
T3P	Solução de anidrido propilfosfônico

TEA	Trietilamina
t-Bu ou terc-Bu ou t-butil	Sterc-Butila
TFA	Ácido trifluoroacético
TfOH	Ácido Tríflico
THF	Tetra-hidrofurano
TR-FRET	Transferência de energia de fluorescência resolvida com o tempo
wt	Peso
δ	Desvio Químico (ppm)
µL ou µl	Microlitro
µM	Micromolar

Esquemas Sintéticos Gerais

[001015] Esquemas de reação gerais I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII e IX são fornecidos como outras modalidades da presente invenção e ilustram os métodos gerais que foram usados para preparar certos compostos da presente invenção e que podem ser usados para preparar compostos adicionais da presente invenção. Cada das variáveis (por exemplo, R^1, R^2, R^3, R^4) de Fórmulas (1) – (27) são como definidas aqui.

[001016] Os compostos da presente invenção podem ser preparados usando os métodos descritos aqui e modificações de rotina dos mesmos, que serão evidentes para alguém versado na técnica dada a invenção aqui e métodos bem conhecidos na técnica. Métodos convencionais e bem conhecidos de síntese podem ser usados além dos ensinamentos aqui. A síntese de compostos típicos descritos aqui pode ser realizada como descrito nos exemplos a seguir. Se disponíveis, os reagentes podem ser adquiridos comercialmente, por exemplo, da Sigma Aldrich ou de outros fornecedores de produtos químicos. Em geral, os compostos descritos aqui são tipicamente estáveis e isoláveis em temperatura e pressão ambiente. Os

compostos preparados aqui podem ser purificados usando métodos conhecidos pelos versados na técnica, incluindo aqueles descritos aqui. Alguém versado na técnica apreciará que quando os ácidos (por exemplo, TFA) estão presentes em solventes de purificação, em seguida, o produto final pode ser isolado como um sal (por exemplo, sal de TFA).

[001017] As modalidades típicas dos compostos descritos aqui podem ser sintetizadas usando os esquemas gerais de reação descritos abaixo. Será evidente para alguém versado na técnica dada a descrição aqui que os esquemas gerais podem ser alterados pela substituição dos materiais de partida por outros materiais com estruturas semelhantes para resultar em produtos que são correspondentemente diferentes. Seguem-se descrições de sínteses para fornecer numerosos exemplos de como os materiais de partida podem variar para fornecer produtos correspondentes. Dado um produto desejado para o qual os grupos substituintes são definidos, os materiais de partida necessários geralmente podem ser determinados por inspeção. Os materiais iniciais são normalmente obtidos de fontes comerciais ou sintetizados usando métodos publicados. Para sintetizar compostos que são modalidades descritas na presente invenção, a inspeção da estrutura do composto a ser sintetizado irá fornecer a identidade de cada grupo substituinte. A identidade do produto final geralmente tornará evidente a identidade dos materiais de partida necessários por um processo simples de inspeção, dados os exemplos aqui.

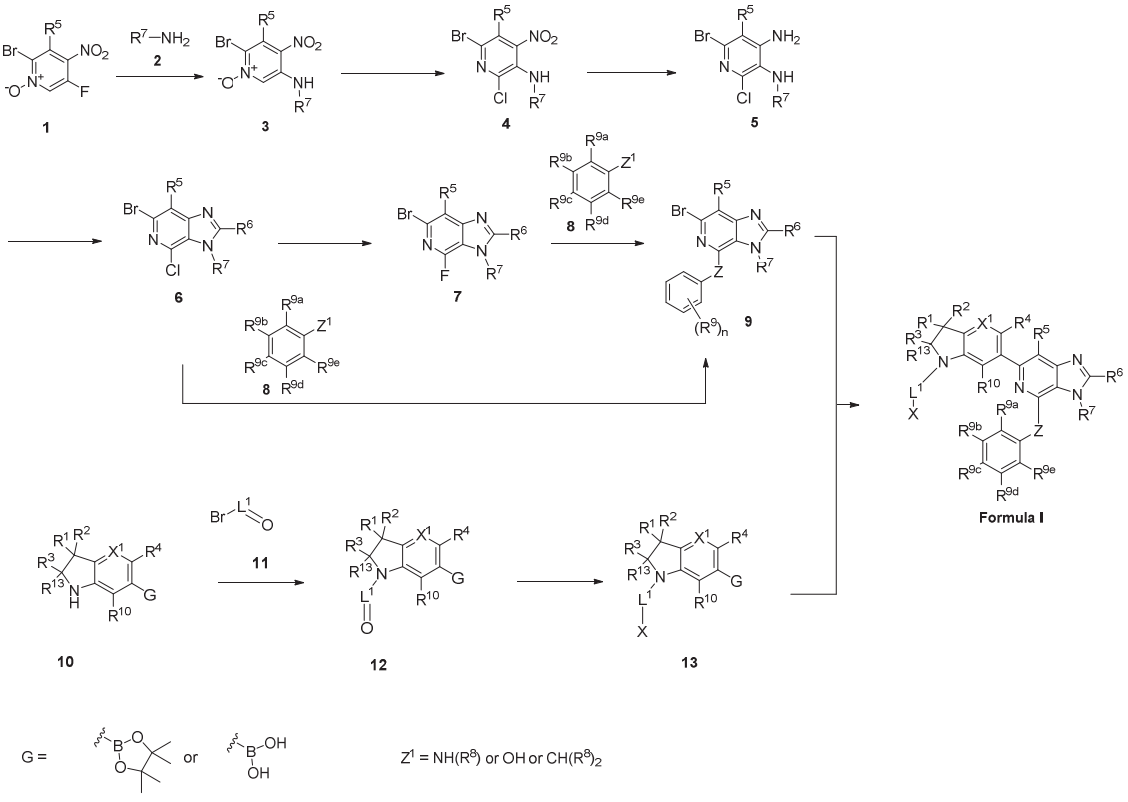
[001018] Os termos "solvente", "solvente orgânico inerte" ou "solvente inerte" referem-se a um solvente inerte nas condições da reação sendo descrito em conjunto com ele (incluindo, por exemplo, benzeno, tolueno, acetonitrila, tetra-hidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), clorofórmio, cloreto de metileno (ou

diclorometano), dietil éter, metanol e similares). A menos que especificado ao contrário, os solventes usados nas reações da presente invenção são solventes orgânicos inertes e as reações são realizadas sob um gás inerte, preferivelmente nitrogênio ou argônio.

[001019] Esquema de Reação I

[001020] Os compostos de Fórmula I podem ser preparados usando os métodos similares ao Esquema de Reação I mostrado abaixo.

[001021] Esquema de Reação I



Etapa 1 - Preparação de um composto de Fórmula (3)

[001022] Os compostos de Fórmula (3) podem ser preparados combinando os compostos (1) e (2). Os compostos (1) e (2) são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos na téncica. Os compostos (1) e (2) podem ser misturados em um solvente adequado tal como THF. Após agitar em uma temperatura entre 0 °C e 100 °C durante entre 10 min e 24 h ou até a reação ser concluída, a reação é deixada resfriar para temperatura

ambiente. O composto de Fórmula (3) pode ser obtido por filtragem ou precipitação.

Etapa 2 - Preparação de um composto de Fórmula (4)

[001023] Os compostos de Fórmula (4) podem ser preparados por cloração dos compostos de Fórmula (3) por métodos conhecidos na téncica. Um composto de Fórmula (3) pode ser misturado com $POCl_3$ em um solvente adequado tal como tolueno. Após agitar em uma temperatura entre 0 °C e 100 °C durante entre 10 min e 24 h ou até a reação ser concluída, a reação é deixada resfriar para temperatura ambiente. O solvente pode ser em seguida removido sob pressão reduzida. Para extrair o composto de Fórmula (4), um solvente orgânico tal como acetato de etila pode ser adicionado, seguido por lavagem com água e salmoura. A fase orgânica pode ser concentrada para obter o composto de Fórmula (4). O composto de fórmula (4) pode ser purificado por quaisquer métodos adequados conhecidos na técnica, tais como cromatografia em sílica-gel, trituração, precipitação ou cristalização.

Etapa 3 - Preparação de um composto de Fórmula (5)

[001024] Os compostos de Fórmula (5) podem ser preparados por redução dos compostos de Fórmula (4) por métodos conhecidos na técnica. Um composto de Fórmula (4) pode ser misturado com pó de zinco e cloreto de amônio em solvente adequado tal como THF, MeOH, ou água, ou uma mistura de solvente que consiste em THF, MeOH e água. Após agitar em uma temperatura entre 0 °C e 100 °C durante entre 1 h e 24 h ou até a reação ser concluída, a reação é deixada resfriar para temperatura ambiente e filtrada através de leito de celite. Para extrair o composto de Fórmula (5), um solvente orgânico tal como acetato de etila pode ser adicionado, seguido por lavagem com água e salmoura. A fase orgânica pode ser concentrada para obter o composto de Fórmula (5). O composto de Fórmula (5)

pode ser purificado por quaisquer métodos conhecidos na técnica, tais como cromatografia em sílica-gel, trituração, precipitação, ou cristalização.

Etapa 4 - Preparação de um composto de Fórmula (6)

[001025] Os compostos de Fórmula (6) podem ser preparados por ciclização dos compostos de Fórmula (5) por métodos conhecidos na técnica. Um composto de Fórmula (5) pode ser misturado com ortoformiato de trimetila e ácido fórmico. Após agitar em uma temperatura entre 0 °C e 100 °C durante entre 1 h e 24 h ou até a reação ser concluída, o solvente restante é removido por meio de destilação. Para extrair o composto de Fórmula (6), um solvente orgânico tal como diclorometano pode ser adicionado, seguido por lavagem com água e salmoura. A fase orgânica pode ser concentrada para obter o composto de Fórmula (6). O composto de Fórmula (6) pode ser purificado por quaisquer métodos conhecidos na técnica, tais como cromatografia em sílica-gel, trituração, precipitação, cristalização, ou lavagem com solvente orgânico tal como éter incluindo, porém não limitado a t-butil éter de metila.

Etapa 5 - Preparação de um composto de Fórmula (7)

[001026] Os compostos de Fórmula (7) podem ser preparados por fluoração dos compostos de Fórmula (6) por métodos conhecidos na técnica. Um composto de Fórmula (6) pode ser misturado com fluoreto de césio em um solvente tal DMF. Após agitar em uma temperatura entre temperatura ambiente e 110°C durante entre 1 h e 24 h ou até a reação ser concluída, a reação é resfriada para entre 0°C e temperatura ambiente adicionando água gelada ou adicionando a mistura de reação à água gelada. Para extrair o composto de Fórmula (7), um solvente orgânico tal como acetato de etila pode ser adicionado, seguido por lavagem com água e salmoura. A fase orgânica pode ser concentrada para obter o composto de Fórmula (7).

O composto de Fórmula (7) pode ser purificado por quaisquer métodos conhecidos na técnica, tais como cromatografia em sílica-gel, trituração, precipitação, ou cristalização.

Etapa 6 - Preparação de um composto de Fórmula (9)

[001027] Os compostos de Fórmula (9) podem ser preparados combinando os compostos de Fórmulas (6) e (8) ou combinando os compostos de Fórmulas (7) e (8) por métodos conhecidos na técnica. Os compostos de Fórmula (8) são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica. Um composto de Fórmula (8) pode ser misturado com os compostos de Fórmula (6) ou (7) na presença de uma base tal como hidreto de sódio em um solvente adequado tal como NMP ou DMA. Após agitar em uma temperatura entre temperatura ambiente e 100 ^{o}C durante entre 1 h e 24 h ou até a reação ser concluída, a reação pode ser adicionada à água e tratada com ácido tal como ácido cítrico a 10%. O composto de Fórmula (7) pode ser obtido por filtragem ou precipitação.

Etapa 7 - Preparação de um composto de Fórmula (12)

[001028] Os compostos de Fórmula (12) podem ser preparados combinando os compostos de Fórmulas (10) e (11) por métodos conhecidos na técnica. Os compostos de Fórmulas (10) e (11) são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica. Os compostos de Fórmulas (10) e (11) podem ser misturados na presença de uma base tal como carbonato de potássio em um solvente adequado tal como DMF. Após agitar em uma temperatura entre temperatura ambiente e 50 ^{o}C durante entre 1 h e 24 h ou até a reação ser concluída, a reação é resfriada para temperatura ambiente. Para extrair o composto de Fórmula (12), um solvente orgânico tal como acetato de etila pode ser adicionado, seguido por lavagem com água e salmoura. A fase orgânica pode ser concentrada para obter o composto de Fórmula (12). O composto de

Fórmula (12) pode ser purificado por quaisquer métodos conhecidos na técnica, tais como cromatografia em sílica-gel, trituração, precipitação, ou cristalização.

Etapa 8 - Preparação de um composto de Fórmula (13)

[001029] Os compostos de Fórmula (13) podem ser preparados por aminação redutiva dos compostos de Fórmula (12) por métodos conhecidos na técnica. Os compostos de Fórmula (12) e aminas, que são comercialmente disponíveis ou sintetizados por métodos conhecidos na técnica, pode ser misturado com um agente de redução tal como boro-hidreto de triacetóxi de sódio ou cianoboro-hidreto de sódio na presença de ácido, tais como ácido acético, ou ácido de Lewis, tais como cloreto de zinco, em um solvente adequado tal como dicloroetano ou metanol. Após agitar em uma temperatura entre 0 ºC e temperatura ambiente durante entre 1 h e 24 h ou até a reação ser concluída, a reação pode ser adicionada a solução aquosa tal como solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado. Para extrair o composto de Fórmula (13), um solvente orgânico tal como cloreto de metileno pode ser adicionado, seguido por lavagem com água e salmoura. A fase orgânica pode ser concentrada para obter o composto de Fórmula (13). O composto de Fórmula (13) pode ser purificado por quaisquer métodos conhecidos na técnica, tais como cromatografia em sílica-gel, trituração, precipitação, ou cristalização.

Etapa 9 - Preparação de um composto de Fórmula I

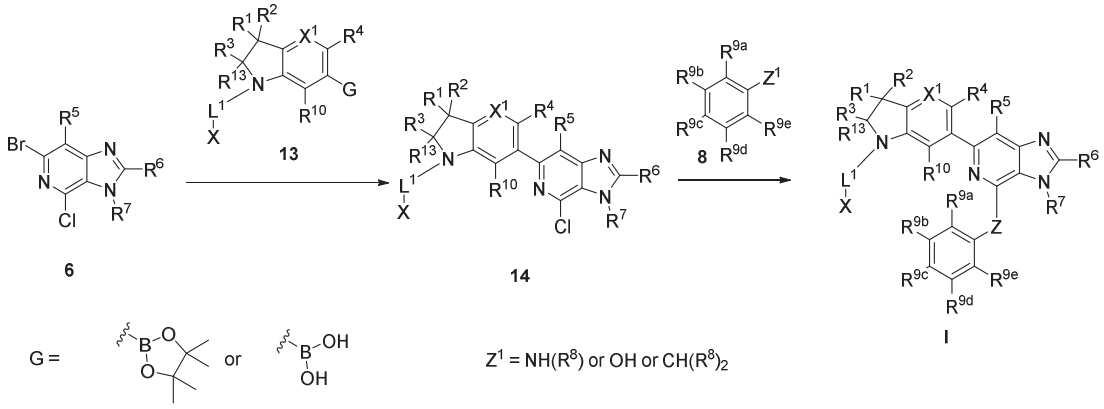
[001030] Os compostos de Fórmula I podem ser preparados combinando os compostos de Fórmula (9) e os compostos de Fórmula (13) por métodos conhecidos na técnica. Os compostos de Fórmulas (9) e (13) pode ser misturado na presença de um catalisador tal como tetracis(trifenilfosfina)paládio e uma base tal como carbonato de césio, carbonato de sódio, ou fosfato de potássio tribásico em um solvente adequado tal como uma mistura de dimetoxietano e água, ou uma

mistura de DMAc e água. Após agitar em uma temperatura entre 50ºC e 150°C durante entre 1 e 24 horas, a reação é deixada resfriar para temperatura ambiente. Os compostos de Fórmula I podem ser filtrados e concentrados sob pressão reduzida. Para extrair o composto de Fórmula I, um solvente orgânico tal como cloreto de metileno pode ser adicionado, seguido por lavagem com água e salmoura. A fase orgânica pode ser concentrada para obter o composto de Fórmula I. O composto de Fórmula I pode ser purificado por quaisquer métodos conhecidos na técnica, tais como cromatografia em sílica-gel, cromatografia de fase reversa, trituração, precipitação, ou cristalização.

Esquema de Reação II

[001031] Os compostos de Fórmula I podem ser preparados usando os métodos alternativos similares ao Esquema de Reação II mostrado abaixo.

Esquema de Reação II



Etapa 1 - Preparação de um composto de Fórmula (14)

[001032] Os compostos de Fórmula (14) podem ser preparados combinando os compostos de Fórmulas (6) e (13) por métodos conhecidos na técnica. Os compostos de Fórmulas (9) e (13) pode ser misturado na presença de um catalisador tal como tetracis(trifenilfosfina)paládio e uma base tal como carbonato de césio, carbonato de sódio, ou fosfato de potássio tribásico em um solvente adequado tal como uma mistura de dimetoxietano e água, ou uma

mistura de DMAc e água. Após agitar em uma temperatura entre 50ºC e 150°C durante entre 1 e 24 horas, a reação é deixada resfriar para temperatura ambiente. Os compostos de Fórmula (14) podem ser filtrados e concentrados sob pressão reduzida. Para extrair o composto de Fórmula (14), um solvente orgânico tal como cloreto de metileno pode ser adicionado, seguido por lavagem com água e salmoura. A fase orgânica pode ser concentrada para obter o composto de Fórmula (14). O composto de Fórmula (14) pode ser purificado por quaisquer métodos conhecidos na técnica, tais como cromatografia em sílica-gel, cromatografia de fase reversa, trituração, precipitação, ou cristalização.

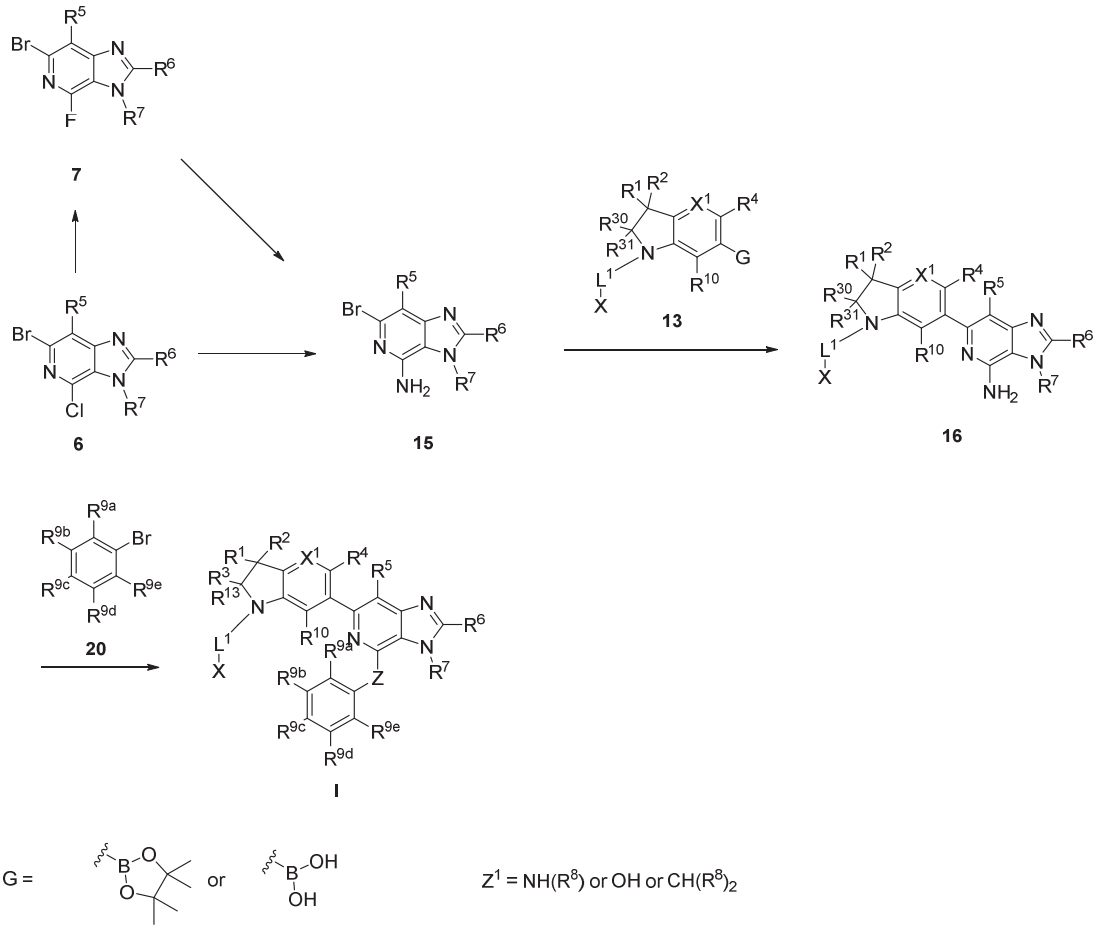
Etapa 2 - Preparação de um composto de Fórmula I

[001033] Os compostos de Fórmula I podem ser preparados combinando os compostos de Fórmulas (8) e (14) por métodos conhecidos na técnica. Os compostos de Fórmulas (8) e (14) podem ser misturados na presença de um catalisador tal como tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, um ligante tal como xantphos e uma base tal como carbonato de césio em um solvente adequado tal como dioxane. Após agitar em uma temperatura entre 50ºC e 150°C durante entre 1 e 24 horas, a reação é deixada resfriar para temperatura ambiente. Os compostos de Fórmula I podem ser filtrados e concentrados sob pressão reduzida. Para extrair o composto de Fórmula I, um solvente orgânico tal como cloreto de metileno pode ser adicionado, seguido por lavagem com água e salmoura. A fase orgânica pode ser concentrada para obter o composto de Fórmula I. O composto de Fórmula I pode ser purificado por quaisquer métodos conhecidos na técnica, tais como cromatografia em sílica-gel, cromatografia de fase reversa, trituração, precipitação, ou cristalização.

Esquema de Reação III

[001034] Os compostos de Fórmula I podem ser preparados usando os métodos alternativos similares ao Esquema de Reação III mostrado abaixo.

Esquema de Reação III



[001035] Etapa 1 - Preparação de um composto de Fórmula (15)

[001036] Os compostos de Fórmula (15) podem ser preparados por aminação de compostos de Fórmula (6) por métodos conhecidos na técnica. Um composto de Fórmula (6) pode ser misturado com solução de hidróxido de amônio em um solvente adequado tal como N-metilpirrolidona. Após agitar em uma temperatura entre 50ºC e 150°C durante entre 1 e 48 horas, a reação é deixada resfriar para temperatura ambiente. Os compostos de Fórmula (15) podem ser adicionados à água e também resfriados a 0ºC enquanto agitando. O composto de Fórmula (15) pode ser isolado por métodos adequados

na técnica, tais como filtragem ou precipitação.

Etapa 2 - Preparação de um composto de Fórmula (16)

[001037] Os compostos de Fórmula (16) podem ser preparados combinando os compostos de Fórmulas (13) e (15) por métodos conhecidos na técnica. Os compostos de Fórmula (13) e (15) pode ser misturado na presença de um catalisador tal como tetracis(trifenilfosfina)paládio e uma base tal como carbonato de césio, carbonato de sódio, ou fosfato de potássio tribásico em um solvente adequado tal como uma mistura de dimetoxietano e água, uma mistura de dimetilacetamida e água, ou uma mistura de dimetilformamida, dimetoxietano e água. Após agitar em uma temperatura entre 50 ºC e 150 °C durante entre 1 e 24 horas, a reação é deixada resfriar para temperatura ambiente. Os compostos de Fórmula (16) podem ser filtrados e concentrados sob pressão reduzida. Para extrair o composto de Fórmula (16), um solvente orgânico tal como cloreto de metileno pode ser adicionado, seguido por lavagem com água e salmoura. A fase orgânica pode ser concentrada para obter o composto de Fórmula (16). O composto de Fórmula (16) pode ser purificado por quaisquer métodos conhecidos na técnica, tais como cromatografia em sílica-gel, cromatografia de fase reversa, trituração, precipitação, ou cristalização.

Etapa 3 - Preparação de um composto de Fórmula I

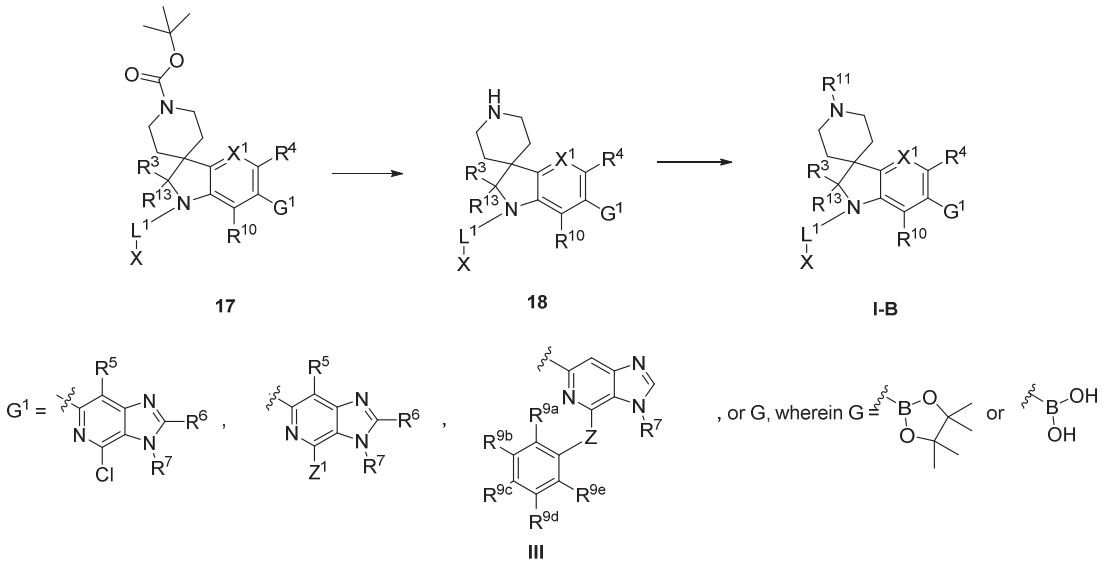
[001038] Os compostos de Fórmula I podem ser preparados combinando os compostos de Fórmulas (16) e (20) por métodos conhecidos na técnica. Os compostos de Fórmulas (16) e (20) pode ser misturado na presença de um catalisador tal como tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, um ligante tal como xantphos e uma base tal como carbonato de césio em um solvente adequado tal como dioxane. Após agitar em uma temperatura entre 50 ºC e 150 °C durante entre 1 e 24 horas, a reação é deixada resfriar para

temperatura ambiente. Os compostos de Fórmula I podem ser filtrados e concentrados sob pressão reduzida. Para extrair o composto de Fórmula I, um solvente orgânico tal como cloreto de metileno pode ser adicionado, seguido por lavagem com água e salmoura. A fase orgânica pode ser concentrada para obter o composto de Fórmula I. O composto de Fórmula I pode ser purificado por quaisquer métodos conhecidos na técnica, tais como cromatografia em sílica-gel, cromatografia de fase reversa, trituração, precipitação, ou cristalização.

Esquema de Reação IV

[001039] Os compostos de Fórmula (I-B) pode ser preparado usando os métodos similar to the Esquema de Reação IV mostrado abaixo.

Esquema de Reação IV



Legendas: ou – em que

Etapa 1 - Preparação de um composto de Fórmula (18)

[001040] Os compostos de Fórmula (18) podem ser preparados por remoção do grupo de proteção terc-butiloxicarbonila de compostos de Fórmula (17) por métodos conhecidos na técnica. Um composto de Fórmula (17) pode ser misturado com uma solução acídica tal como solução de ácido hidroclórico a 4M em um solvente adequado tal como diclorometano ou dioxano. Após agitar em temperatura ambiente

durante entre 10 minutos e 24 h, o solvente é evaporado em vácuo. O composto de Fórmula (18) pode ser isolado por quaisquer métodos adequados conhecidos na técnica, tais como filtragem, trituração ou precipitação.

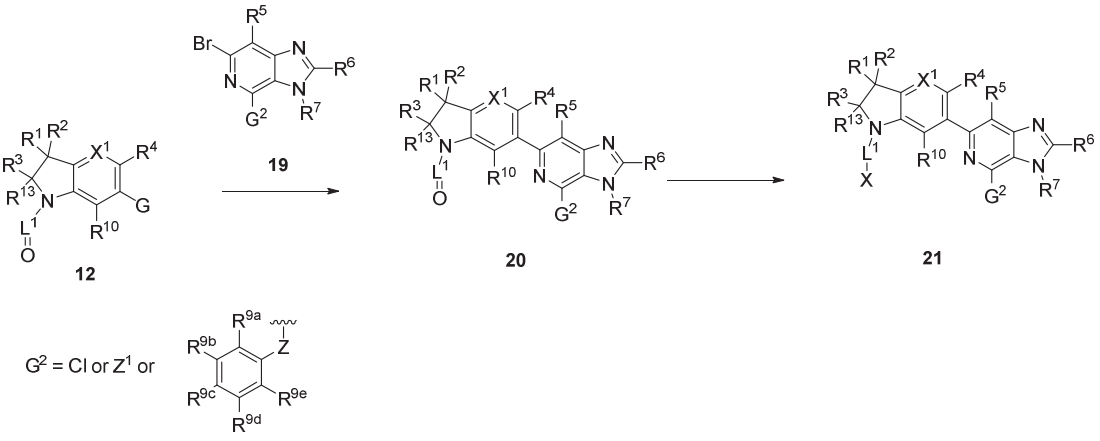
Etapa 2 - Preparação de um composto de Fórmula (I-B)

[001041] Os compostos de Fórmula (I-B) podem ser preparados por aminação redutiva ou síntese de amida de compostos de Fórmula (18) por métodos conhecidos na técnica. Os compostos de Fórmula (18) podem ser misturados com aminas, que são comercialmente disponíveis ou sintetizados por métodos conhecidos na técnica, ou cloreto de ácido, que são comercialmente disponíveis ou sintetizados por métodos conhecidos na técnica, ou ácidos carboxilícos, que são comercialmente disponíveis ou sintetizados por métodos conhecidos na técnica, na presença de um agente de redução tal como boro-hidreto de triacetóxi ou cianoboro-hidreto de sódio com um ácido, tais como acetic ácido, ou um ácido Lewis, tais como cloreto de zinco, em um solvente adequado tal como dicloroetano ou metanol, ou na presença de um reagente de acoplamento tal como HATU ou solução de anidrido propilfosfônico em um solvente adequado tal como acetonitrila, dimetilformamida e dicloroetano. Após agitar em uma temperatura entre 0 ºC e 100 ºC durante entre 1 h e 24 h, a reação pode ser adicionada a solução aquosa tal como solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado. Para extrair o composto de Fórmula (I-B), um solvente orgânico tal como acetato de etila ou cloreto de metileno pode ser adicionado, seguido por lavagem com água e salmoura. A fase orgânica pode ser concentrada para obter o composto de Fórmula (I-B). O composto de Fórmula (I-B) pode ser purificado por quaisquer métodos conhecidos na técnica, tais como cromatografia em sílica-gel, trituração, precipitação, ou cristalização.

Esquema de Reação V

[001042] Os compostos de Fórmula (21) pode ser preparado usando os métodos alternativos similares ao Esquema de Reação V mostrado abaixo.

Esquema de Reação V



Etapa 1 - Preparação de um composto de Fórmula (20)

[001043] Os compostos de Fórmula (20) podem ser preparados combinando os compostos de Fórmulas (19) e (12) por métodos conhecidos na técnica. com respect to os compostos (20), R^7 e G são como definido aqui. Os compostos de Fórmulas (19) e (12) pode ser misturado na presença de um catalisador, tais como tetracis(trifenilfosfina)paládio e uma base tal como carbonato de césio, carbonato de sódio, ou fosfato de potássio tribásico, em um solvente adequado, tais como uma mistura de dimetoxietano e água, uma mistura de dimetilacetamida e água, ou uma mistura de dimetilformamida, dimetoxietano e água. Após agitar em uma temperatura entre 50ºC e 150°C durante entre 1 e 24 horas, a reação é deixada resfriar para temperatura ambiente. Os compostos de Fórmula (20) podem ser filtrados e concentrados sob pressão reduzida. Para extrair o composto de Fórmula (20), um solvente orgânico, tais como cloreto de metileno, pode ser adicionado, seguido por lavagem com água e salmoura. A fase orgânica pode ser concentrada para obter o composto de Fórmula (20). O composto de

Fórmula (20) pode ser purificado por quaisquer métodos conhecidos na técnica, tais como cromatografia em sílica-gel, cromatografia de fase reversa, trituração, precipitação, ou cristalização.

Etapa 2 - Preparação de um composto de Fórmula (21)

[001044] Os compostos de Fórmula (21) podem ser preparados por aminação redutiva dos compostos de Fórmula (20) por métodos conhecidos na técnica. Os compostos de Fórmula (20) e aminas, that são comercialmente disponíveis ou sintetizado por métodos conhecidos na técnica, pode ser misturado com um agente de redução tal como boro-hidreto de triacetóxi de sódio ou cianoboro-hidreto de sódio, na presença de an ácido, tais como ácido acético, ou um ácido de Lewis, tais como cloreto de zinco, em um solvente adequado tal como dicloroetano ou metanol. Após agitar em uma temperatura entre 0 ºC e temperatura ambiente durante entre 1 h e 24 h ou até a reação ser concluída, a reação pode ser adicionada a uma solução aquosa, tais como solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado. Para extrair o composto de Fórmula (21), um solvente orgânico, tais como acetato de etila ou cloreto de metileno, pode ser adicionado, seguido por lavagem com água e salmoura. A fase orgânica pode ser concentrada para obter o composto de Fórmula (21). O composto de Fórmula (21) pode ser purificado por quaisquer métodos conhecidos na técnica, tais como cromatografia em sílica-gel, trituração, precipitação, ou cristalização.

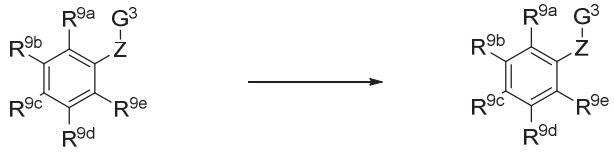
Esquema de Reação VI

[001045] Os compostos de Fórmula (22) podem ser preparados usando os métodos alternativos similares ao Esquema de Reação VI mostrado abaixo.

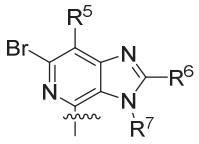
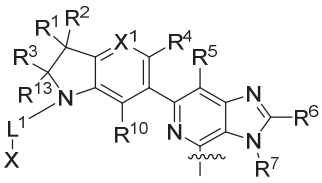
Esquema de Reação VI

For 27: R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e} are as defined herein and wherein one or more of R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e} is -COOH

For 22: R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e} are as defined herein, and wherein one or more of R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e} is $-CON(R^{19})_2$



27 **22**

G^3 = H,  , or 

Legendas: para – são como definidos aqui e em que um ou mais de são

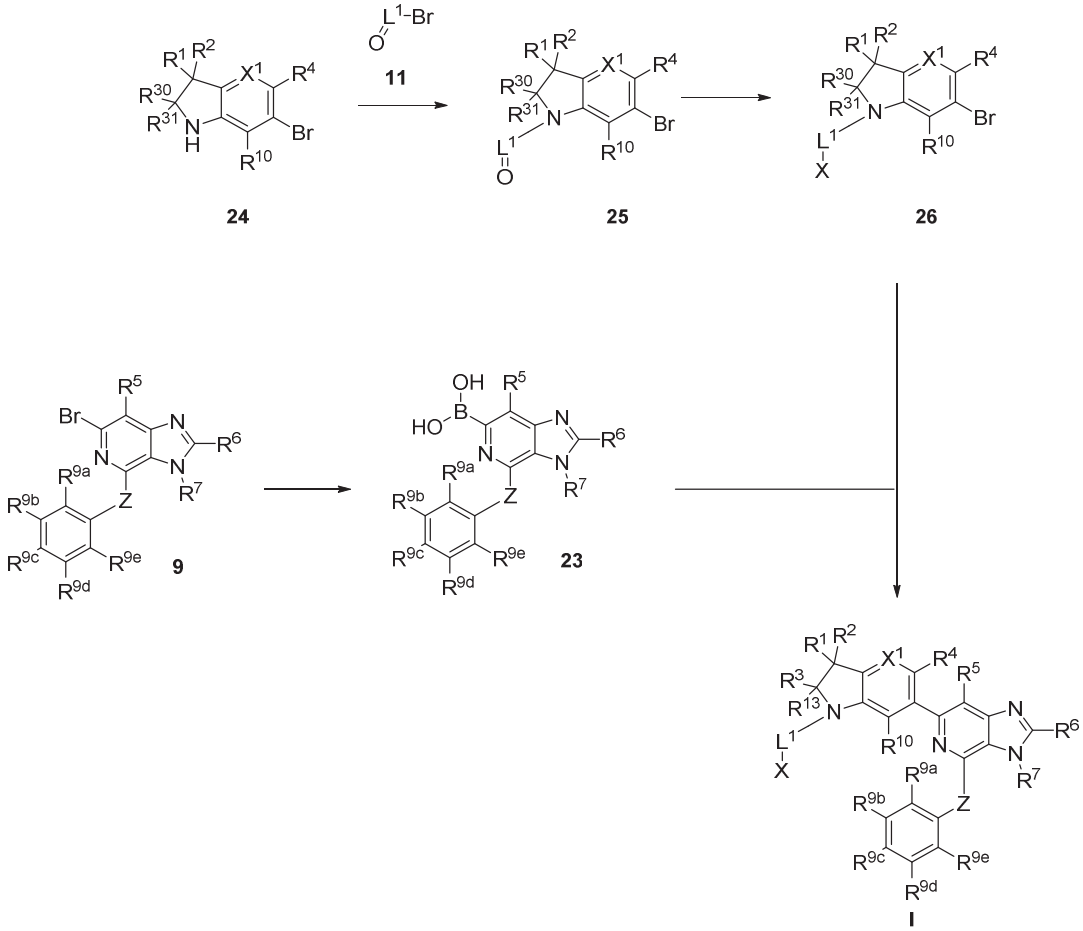
Etapa 1 - Preparação de um composto de Fórmula (22)

[001046] Os compostos de Fórmula (22) podem ser preparados combinando os compostos de Fórmula (27) com as aminas comercialmente disponíveis ou sinteticamente preparadas por métodos conhecidos na técnica. Um composto de Fórmula (27) pode ser misturado com as aminas comercialmente disponíveis ou sinteticamente preparadas na presença de um reagente de acoplamento, tais como HATU e uma base, tais como di-isopropiletilamina, em um solvente adequado, tais como acetonitrila. Após agitar em uma temperatura entre temperatura ambiente e 100°C durante entre 1 e 24 horas, a reação é deixada resfriar para temperatura ambiente. Os compostos de Fórmula (22) podem ser filtrados e concentrados sob pressão reduzida. Para extrair o composto de Fórmula (22), um solvente orgânico, tais como cloreto de metileno, pode ser adicionado, seguido por lavagem com água e salmoura. A fase orgânica pode ser concentrada para obter o composto de Fórmula (22). O composto de Fórmula (22) pode ser purificado por quaisquer métodos conhecidos na técnica, tais como cromatografia em sílica-gel, cromatografia de fase reversa, trituração, precipitação, ou cristalização.

Esquema de Reação VII

[001047] Os compostos de Fórmula I podem ser preparados usando os métodos alternativos similares ao Esquema de Reação VII mostrado abaixo.

Esquema de Reação VII



Etapa 1 - Preparação de um composto de Fórmula (23)

[001048] Os compostos de Fórmula (23) podem ser preparados por borilação do composto de Fórmula (9) por métodos conhecidos na técnica. Um composto de Fórmula (9) pode ser misturado com reagentes, tais como bis(pinacolato)diboron, na presença de uma base, tais como acetato de potássio e um catalisador, tais como complexo de [1,1′-Bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropaládio(II) com diclorometano, em um solvente adequado, tais como dioxano. Após agitar em uma temperatura entre temperatura ambiente e 100ºC

durante entre 1 h e 24 h ou até a reação ser concluída, o composto de Fórmula (23) pode ser obtido por quaisquer métodos conhecidos na técnica, tais como trituração, precipitação, ou cristalização.

Etapa 2 - Preparação de um composto de Fórmula (25)

[001049] Os compostos de Fórmula (25) podem ser preparados combinando os compostos de Fórmulas (24) e (11) por métodos conhecidos na técnica. Os compostos de Fórmulas (24) e (11) são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica. Os compostos de Fórmulas (24) e (11) pode ser misturado na presença de uma base, tais como carbonato de potássio, em um solvente adequado, tais como DMF. Após agitar em uma temperatura entre temperatura ambiente e 50°C durante entre 1 h e 24 h ou até a reação ser concluída, a reação é resfriada para temperatura ambiente. Para extrair o composto de Fórmula (25), um solvente orgânico, tais como acetato de etila, pode ser adicionado, seguido por lavagem com água e salmoura. A fase orgânica pode ser concentrada para obter o composto de Fórmula (25). O composto de Fórmula (25) pode ser purificado por quaisquer métodos conhecidos na técnica, tais como cromatografia em sílica-gel, trituração, precipitação, ou cristalização.

Etapa 3 - Preparação de um composto de Fórmula (26)

[001050] Os compostos de Fórmula (26) podem ser preparados por aminação redutiva dos compostos de Fórmula (25) por métodos conhecidos na técnica. Os compostos de Fórmula (25) e aminas, que são comercialmente disponíveis ou sintetizado por métodos conhecidos na técnica, podem ser misturados com um agente de redução, tais como triacetoxiboro-hidreto de sódio ou cianoboro-hidreto de sódio, na presença de um ácido, tais como ácido acético, ou um ácido Lewis, tais como cloreto de zinco, em um solvente adequado, tais como dicloroetano ou metanol. Após agitar em uma

temperatura entre 0ºC e temperatura ambiente durante entre 1 h e 24 h ou até a reação ser concluída, a reação pode ser adicionada a solução aquosa, tais como solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado. Para extrair o composto de Fórmula (26), um solvente orgânico, tais como acetato de etila ou cloreto de metileno, pode ser adicionado, seguido por lavagem com água e salmoura. A fase orgânica pode ser concentrada para obter o composto de Fórmula (26). O composto de Fórmula (26) pode ser purificado por quaisquer métodos conhecidos na técnica, tais como cromatografia em sílica-gel, trituração, precipitação, ou cristalização.

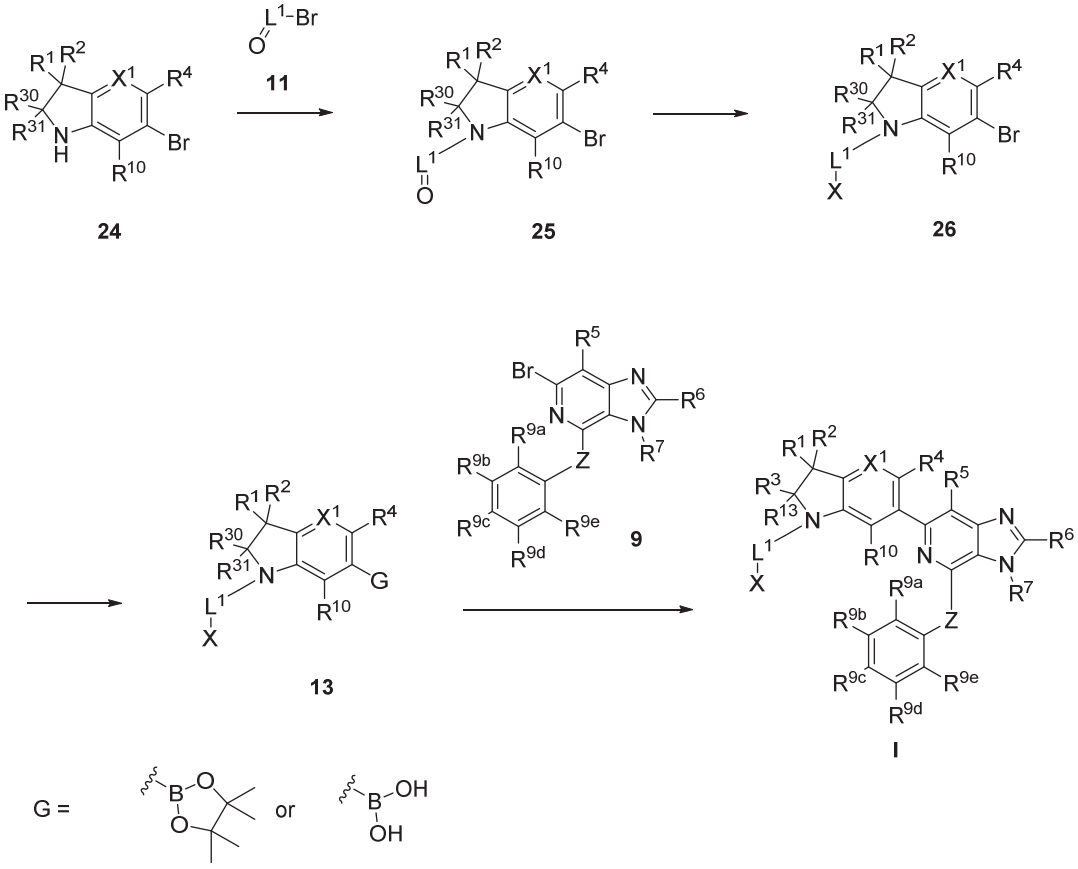
Etapa 4 - Preparação de um composto de Fórmula I

[001051] Os compostos de Fórmula I podem ser preparados combinando os compostos de Fórmulas (26) e (23) por métodos conhecidos na técnica. Os compostos de Fórmulas (26) e (23) podem ser misturados na presença de um catalisador, tais como tetracis(trifenilfosfina)paládio e uma base, tais como carbonato de césio, carbonato de sódio, ou fosfato de potássio tribásico, em um solvente adequado, tais como uma mistura de dimetoxietano e água, ou uma mistura de DMAc e água. Após agitar em uma temperatura entre 50ºC e 150°C durante entre 1 e 24 horas, a reação é deixada resfriar para temperatura ambiente. Os compostos de Fórmula I podem ser filtrados e concentrados sob pressão reduzida. Para extrair o composto de Fórmula I, um solvente orgânico tal como cloreto de metileno pode ser adicionado, seguido por lavagem com água e salmoura. A fase orgânica pode ser concentrada para obter o composto de Fórmula I. O composto de Fórmula I pode ser purificado por quaisquer métodos conhecidos na técnica, tais como cromatografia em sílica-gel, cromatografia de fase reversa, trituração, precipitação, ou cristalização.

Esquema de Reação VIII

[001052] Os compostos de Fórmula I podem ser preparados usando os métodos alternativos similares ao Esquema de Reação VIII mostrado abaixo.

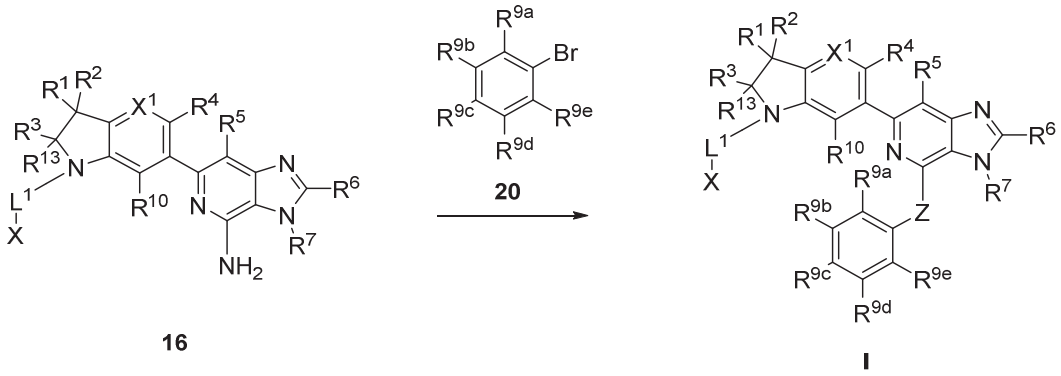
Esquema de Reação VIII



Esquema de Reação IX

[001053] Os compostos de Fórmula I podem ser preparados usando os métodos alternativos similares ao Esquema de Reação IX mostrado abaixo.

Esquema de Reação IX

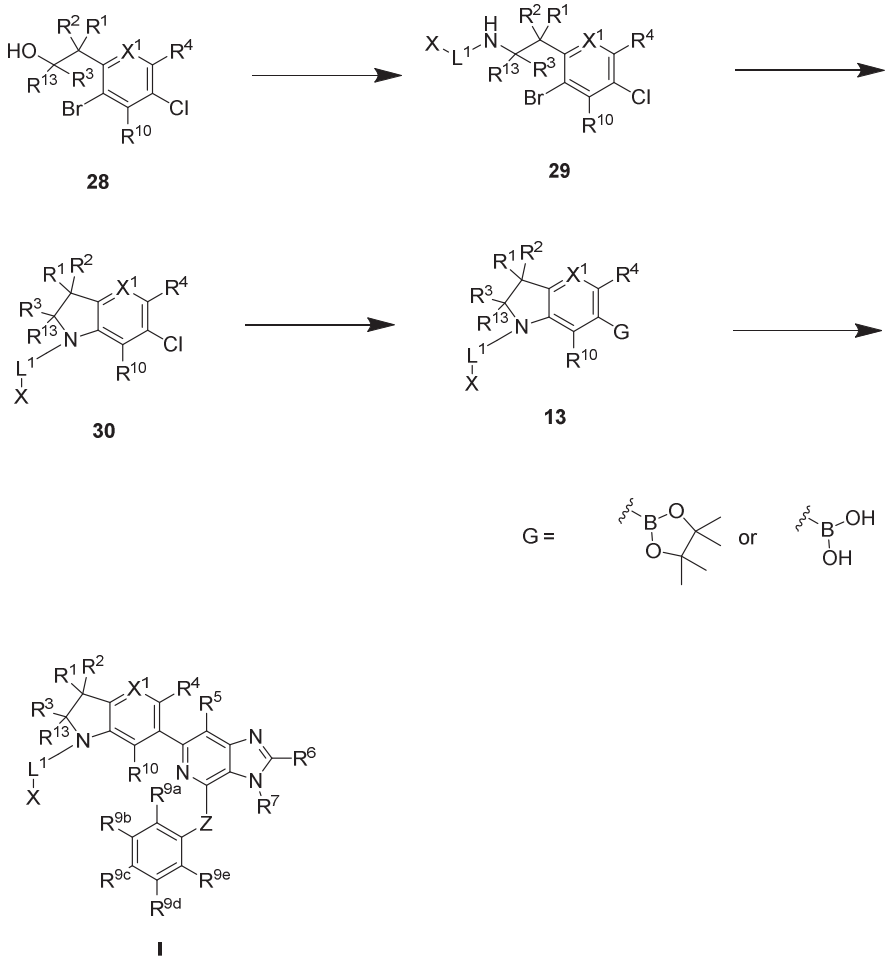


16 20 I

Esquema de Reação X

[001054] Os compostos de Fórmula I podem ser preparados usando os métodos alternativos similares ao Esquema de Reação X mostrado abaixo.

Esquema de Reação X



28 29 30 13

G = or

I

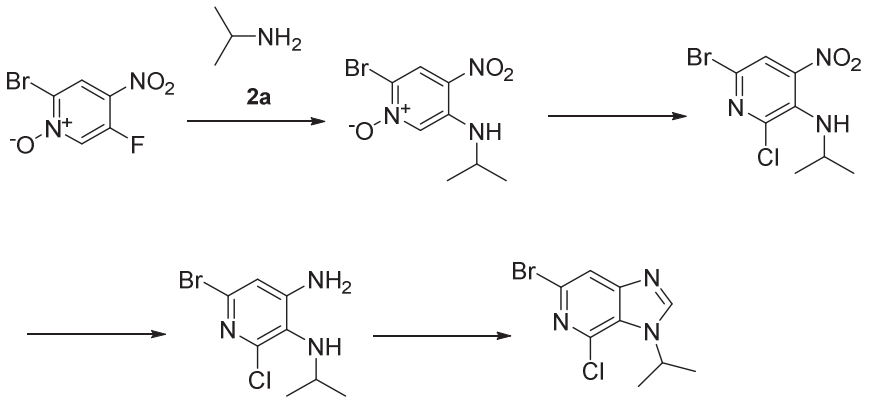
VIII. Exemplos

[001055] Entidades químicas exemplares da presente invenção são fornecidas nos exemplos específicos que se seguem. Aqueles versados na técnica reconhecerão que, para obter os vários compostos aqui, os materiais de partida podem ser adequadamente selecionados de modo que os substituintes finalmente desejados sejam transportados através do esquema de reação com ou sem proteção, como apropriado para produzir o produto desejado. Alternativamente, pode ser necessário ou desejável empregar, no lugar do substituinte finalmente desejado, um grupo adequado que pode ser transportado através do esquema de reação e substituído como apropriado pelo substituinte desejado. Além disso, alguém versado na técnica reconhecerá que as transformações mostradas nos esquemas abaixo podem ser realizadas em qualquer ordem que seja compatível com a funcionalidade dos grupos pendentes particulares.

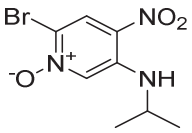
[001056] Os Exemplos fornecidos aqui descrevem a síntese de compostos aqui, bem como os intermediários usados para preparar os compostos dos compostos. Deve-se entender que etapas individuais aqui podem ser combinadas. Deve-se entender também que bateladas separadas de um composto podem ser combinadas e em seguidas levadas adiante na etapa sintética seguinte.

[001057] Na seguinte descrição dos Exemplos, modalidades específicas são descritas. Estas modalidades são descritas em detalhes suficientes para permitir que aqueles versados na técnica pratiquem certas modalidades da presente invenção. Outras modalidades podem ser usadas e alterações lógicas e outras podem ser feitas sem afastar-se do escopo da invenção. A descrição a seguir, portanto, não se destina a limitar o escopo da presente invenção.

Procedimento 1: Preparação dos compostos de Fórmula (6) de acordo com o Esquema de Reação I

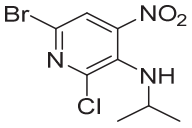


Preparação de 1-óxido de 2-bromo-5-(isopropilamino)-4-nitropiridina



[001058] Em um frasco de base redonda, com múltiplos gargalos foi colocado 1-óxido de 2-bromo-5-fluoro-4-nitropiridina (1500,0 g, 6,3 mol) em THF (1,5 L) e resfriado para 0°C. A este foi adicionada isopropil amina (600,0 mL, 7,0 mol) gota a gota a 0°C durante um período de 30 min. A mistura de reação foi lentamente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 24 h. Em seguida, a mistura de reação foi filtrada, lavada com THF para fornecer 1-óxido de 2-bromo-5-(isopropilamino)-4-nitropiridina que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

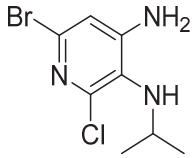
Preparação de 6-bromo-2-cloro-N-isopropil-4-nitropiridin-3-amina



[001059] Em tolueno (21 L) foi colocado 1-óxido de 2-bromo-5-(isopropilamino)-4-nitropiridina (1400,0 g, 5,1 mol). A este foi adicionado trietilamina (4,2 L) lentamente gota a gota em temperatura ambiente durante um período de 30 min e agitada durante 10 min. Em seguida, a mistura de reação foi resfriada para 0°C seguido pela adição gota a gota de $POCl_3$ (1,4 L) durante um período de 30 min. A mistura de reação foi lentamente aquecida para temperatura ambiente

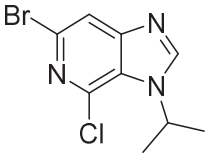
e aquecida para 65 °C durante 4h. Em seguida, ela foi resfriada para temperatura ambiente, vertida em água gelada e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com solução de $NaHCO_3$ saturado, seguida por solução de salmoura, secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. A mistura crua foi purificada por cromatografia de coluna usando síliga-gel de 100 a 200 malhas e a coluna foi gradualmente eluída com 10% de acetato de etila em éter de petróleo para fornecer 6-bromo-2-cloro-N-isopropil-4-nitropiridin-3-amina.

Preparação de 6-bromo-2-cloro-N3-isopropilpiridina-3,4-diamina



[001060] A uma solução de 6-bromo-2-cloro-N-isopropil-4-nitropiridin-3-amina (1000,0 g, 3,4 mol) em THF/MeOH (20 L/20 L) foi adicionado pó de zinco (1775,0 g, 27,2 mol) seguido pela adição gota a gota de uma solução de NH_4Cl (1816,0 g, 34,0 mol) em água (20 L) em temperatura ambiente e a mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1h. Em seguida, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila e filtrada através de leito de celite. O filtrado foi extraído com acetato de etila e a camada orgânica foi secada com sulfato de sódio anidroso e concentrada sob pressão reduzida. O composto cru foi purificado lavando com t-butil éter de metila para fornecer 6-bromo-2-cloro-N3-isopropilpiridina-3,4-diamina.

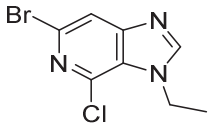
Preparação de 6-bromo-4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina



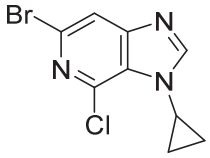
[001061] A uma solução de 6-bromo-2-cloro-N3-isopropilpiridina-3,4-diamina (800,0 g, 3,0 mol) em $CH(OCH_3)_3$ (5,2 L) foi adicionado

HCOOH (65 mL). Após a mistura de reação ser agitada a 70 ºC durante 3 h, o solvente resultante foi removido por meio de destilação. Em seguida, água foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com CH_2Cl_2. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidroso, concentradas e ourificadas por lavagem com t-butil éter de metila para fornecer 6-bromo-4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina.

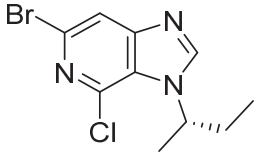
[001062] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimnto similar, exceto que amigas comercialmente disponíveis incluindo, etilamina, ciclo-propilamina e (S)-butilamina, foram usadas em vez de isopropilamina:



6-bromo-4-cloro-3-etil-3H-imidazo[4,5-c]piridina

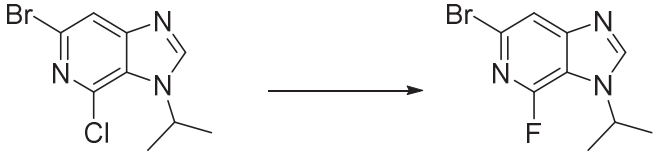


6-bromo-4-cloro-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina

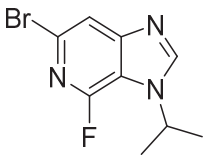


(S)-6-bromo-3-(sec-butil)-4-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridina

Procedimento 2: Preparação dos compostos de Fórmula (7) de acordo com o Esquema de Reação I

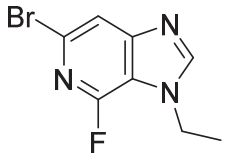


A. Preparação de 6-bromo-4-fluoro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina

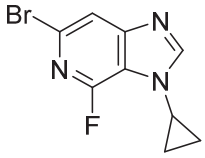


[001063] Uma mistura de 6-bromo-3-isopropil-4-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridina (148 g, 0,54 mol) e fluoreto de césio (819 g, 5,40 mol) em DMF (1,2 L) foi aquecida a 110ºC durante 24 h. A mistura de reação foi vertida em água gelada (1 L). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 1 L). As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de sódio e concentradas e a mistura crua foi também purificadas usando cromatografia de coluna (EA/Hex = 2:3 – 1:1) para produzir 6-bromo-4-fluoro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina.

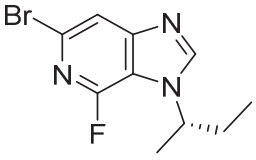
[001064] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimnto similar, exceto que os compostos listados no Procedimento 1 foram usados em vez de 6-bromo-3-isopropil-4-cloro-*3H*-imidazo[4,5-*c*]piridina:



6-bromo-3-etil-4-fluoro-3H-imidazo[4,5-c]piridina

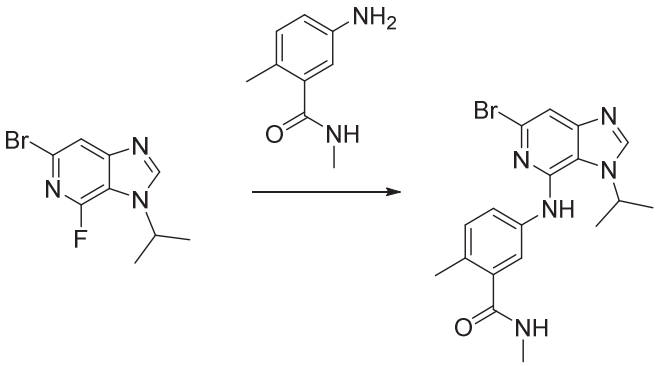


6-bromo-3-ciclopropil-4-fluoro-3H-imidazo[4,5-c]piridina

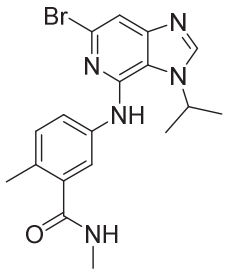


(S)-6-bromo-3-(sec-butil)-4-fluoro-3H-imidazo[4,5-c]piridina

Procedimento 3: Preparação dos compostos de Fórmula (9) de acordo com o Esquema de Reação I



Preparação de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida



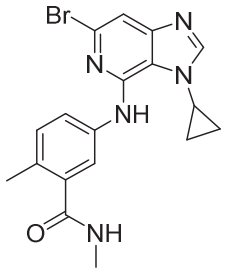
[001065] Em um frasconete de micro-ondas foram colocadas 6-bromo-4-fluoro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina (200 mg, 0,77 mmol), 5-amino-N,2-dimetilbenzamida (381,74 mg, 2,32 mmols) e Piridina. HCl (268,65 mg, 2,32 mmols) em IPA (4 ml). A mistura foi colocada no reator de micro-ondas e aquecida a 150°C durante 6 h. Sem preparação, a mistura de reação foi purificada por cromatografia rápida (100% de Hexano a 100% de EtOAc seguidos por 100% de DCM a 25% de MeOH em DCM). As frações foram coletadas e concentradas. O resíduo resultante foi resissolvido em EtOAc e água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas (Na_2SO_4) e concentradas. A este resíduo foi adicionado DME e a suspensão foi filtrada para fornecer 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida.

[001066] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar com as seguintes modificações:

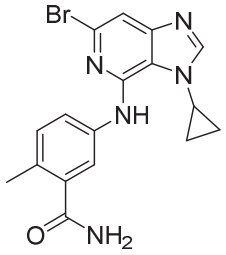
- os compostos listados no Procedimento 1 ou 2 foram

usados em vez de 6-bromo-4-fluoro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina; e/oi

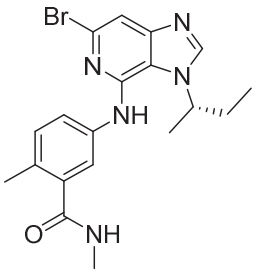
- a amino benzamida opcionalmente substituída indicada abaixo foi usada vez de 5-amino-N,2-dimetilbenzamida:



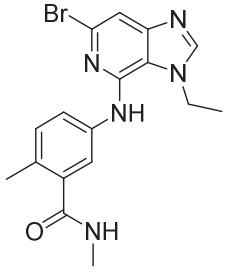
5-((6-Bromo-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida



5-amino-2-metilbenzamida foi usada para preparar 5-((6-Bromo-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida

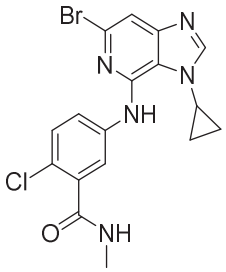


(S)-5-((6-Bromo-3-(sec-butil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida

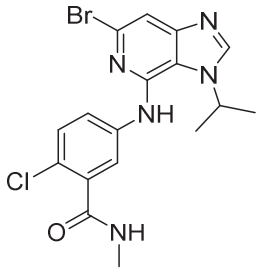


5-((6-Bromo-3-etil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-

dimetilbenzamida

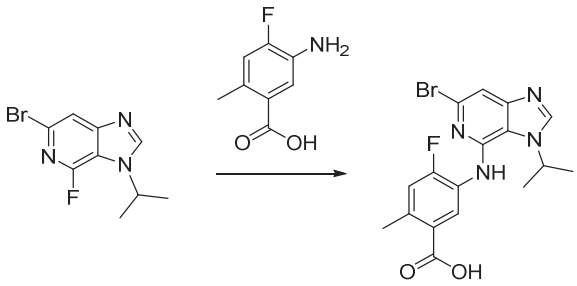


5-Amino-2-cloro-N-metilbenzamida foi usada para preparar 5-((6-bromo-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-metilbenzamida

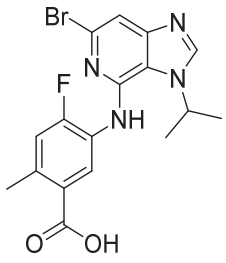


5-Amino-2-cloro-N-metilbenzamida foi usada para preparar 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-metilbenzamida

Procedimento 4: Preparação dos compostos de Fórmula (9) de acordo com o Esquema de Reação I



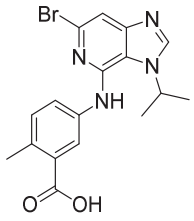
A. Preparação de ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzoico



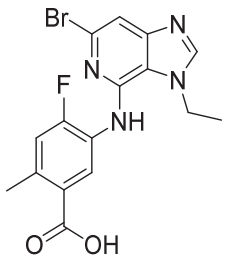
[001067] A uma solução de ácido 5-amino-4-fluoro-2-metilbenzoico (2,0 g, 18 mmols) em DMF (40 mL) foi adicionado hidreto de sódio (1,4 g, 36 mmols) durante um período de 5 minutos. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos seguida pela adição de 6-bromo-4-fluoro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina (5,5 g, 21 mmols). Após agitar em temperatura ambiente durante 16 horas, a mistura de reação foi extinta com água (200 mL). A suspensão foi agitada durante 1 hora, filtrada e lavada com água para fornecer 6-bromo-N-(3-fluoropiridin-4-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina.

[001068] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar com as seguintes modificações:

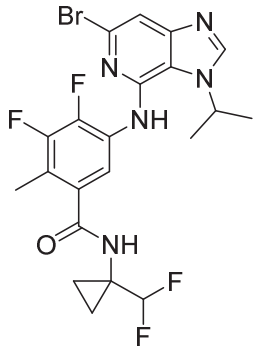
- Ácido 5-amino-2-metilbenzoico foi usado em vez de ácido 5-amino-4-fluoro-2-metilbenzoico; e/ou
- 6-bromo-3-etil-4-fluoro-3H-imidazo[4,5-c]piridina foi usada em vez de 6-bromo-4-fluoro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina; e/ou
- 5-amino-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi usada em vez de ácido 5-amino-4-fluoro-2-metilbenzoico:



Ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzoico



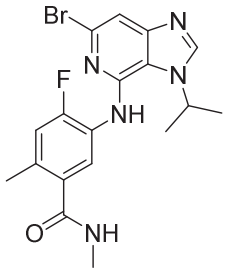
Ácido 5-((6-bromo-3-etil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzoico



5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida

Procedimento 5: Preparação dos compostos de Fórmula (19) de acordo com o Esquema de Reação V

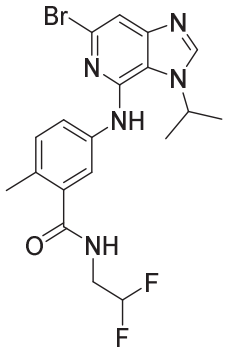
A. Preparação de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-N,2-dimetilbenzamida



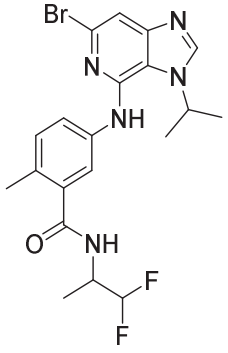
[001069] Em um frasconete foram colocados ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzoico (1,00 g, 2,46 mmols), HATU (1,12 g, 2,95 mmols, 1,2 eq), MeCN (12 mL), DIPEA (4,28 mL, 24,6 mmols, 10,0 eq) e metilamina (4,9 mL, 9,8 mmols, 4,0 eq, 2,0 M em THF). O frasconete foi selado e a mistura resultante foi aquecida a 40ºC durante 2 h. Em seguida, a reação foi extinta com $NaHCO_3$ sat. e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com K_2CO_3 a 1M, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia rápida (100% de DCM a 100% de MeOH) para fornecer 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-N,2-dimetilbenzamida.

[001070] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar com as seguintes modificações:

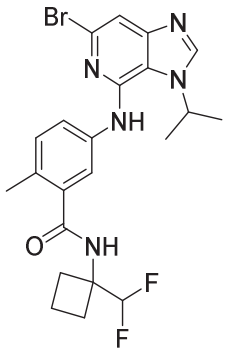
- as aminas indicadas abaixo foram usadas em vez de metilamina; e/ou
- os compostos listados no Procedimento 4 foram usados em vez de ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzoico:



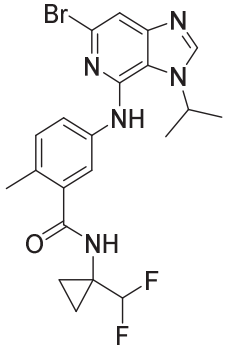
[001071] 2,2-Difluoroetan-1-amina foi usada em vez de metilamina para preparar 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(2,2-difluoroetil)-2-metilbenzamida



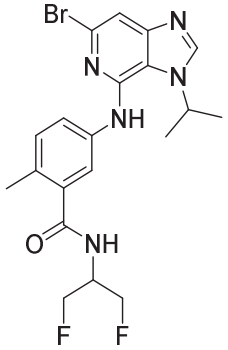
[001072] 1,1-Difluoropropan-2-amina foi usada para preparar 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1,1-difluoropropan-2-il)-2-metilbenzamida



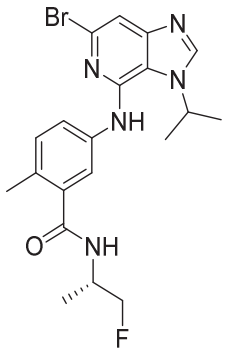
[001073] 1-(Difluorometil)ciclobutan-1-amina foi usada para preparar 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclobutil)-2-metilbenzamida



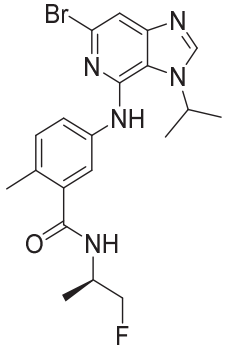
[001074] 1-(Difluorometil)ciclopropan-1-amina foi usada para preparar 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-2-metilbenzamida



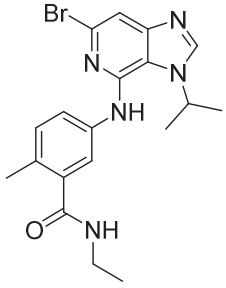
[001075] 1,3-Difluoropropan-2-amina foi usada para preparar 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1,3-difluoropropan-2-il)-2-metilbenzamida



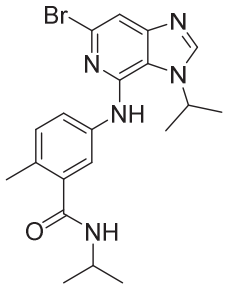
[001076] (S)-1-Fluoropropan-2-amina foi usada para preparar (S)-5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-fluoropropan-2-il)-2-metilbenzamida



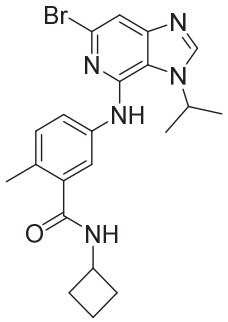
[001077] (R)-1-Fluoropropan-2-amina foi usada para preparar (R)-5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-fluoropropan-2-il)-2-metilbenzamida



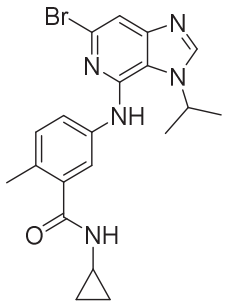
[001078] Etilamina foi usada para preparar 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-2-metilbenzamida



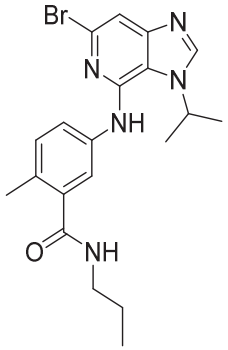
[001079] iso-propilamina foi usada para preparar 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-isopropil-2-metilbenzamida



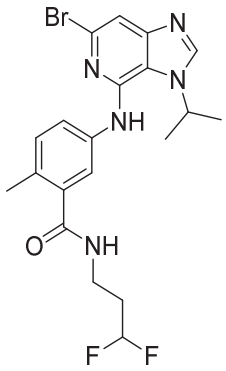
[001080] Ciclobutanamina foi usada para preparar 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-ciclobutil-2-metilbenzamida



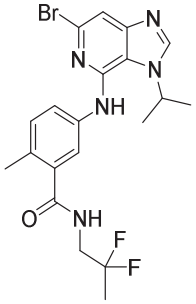
[001081] Ciclopropilamina foi usada para preparar 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



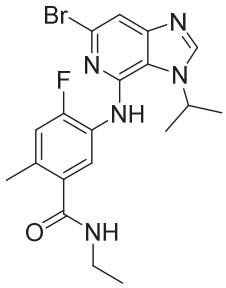
[001082] n-Propilamina foi usada para preparar 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metil-N-propilbenzamida



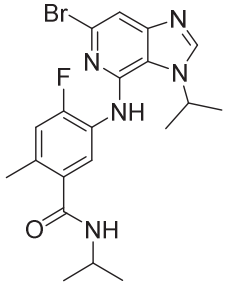
[001083] 3,3-Difluoropropan-1-amina foi usada para preparar 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(3,3-difluoropropil)-2-metilbenzamida



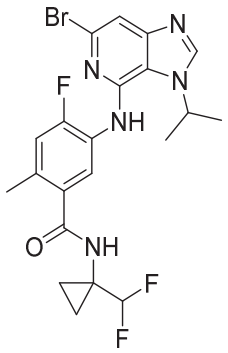
[001084] 2,2-Difluoropropan-1-amina foi usada para preparar 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(2,2-difluoropropil)-2-metilbenzamida



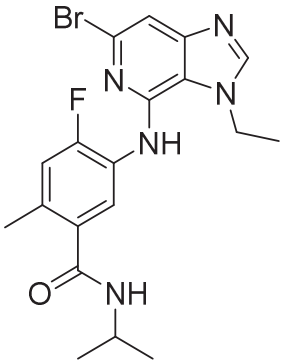
[001085] Etilamina foi usada para preparar 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-4-fluoro-2-metilbenzamida



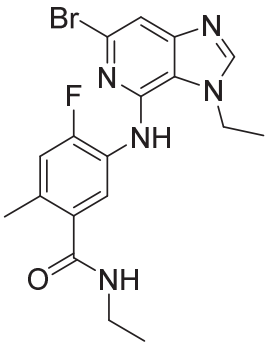
[001086] iso-Propilamina foi usada para preparar 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-N-isopropil-2-metilbenzamida



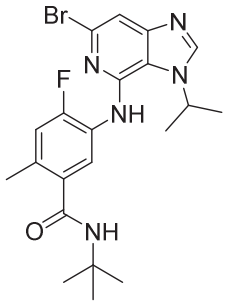
[001087] 1-(Difluorometil)ciclopropan-1-amina foi usada para preparar 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida



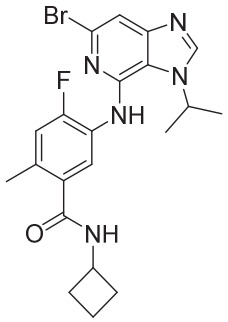
[001088] iso-Propilamina foi usada para preparar 5-((6-bromo-3-etil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-N-isopropil-2-metilbenzamida



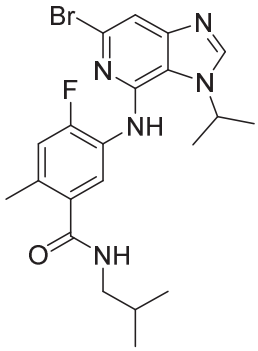
[001089] Etilamina foi usada para preparar 5-((6-bromo-3-etil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-N-etil-2-metilbenzamida



[001090] terc-Butilamina foi usada para preparar 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(terc-butil)-4-fluoro-2-metilbenzamida

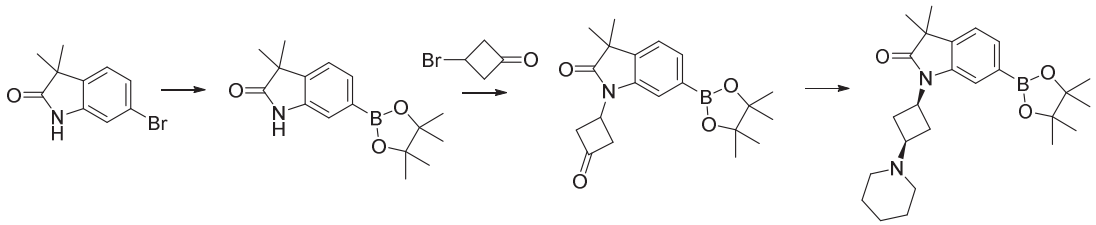


[001091] Ciclobutanamina foi usada para preparar 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-ciclobutil-4-fluoro-2-metilbenzamida

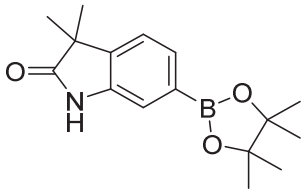


[001092] 2-Metilpropan-1-amina foi usada para preparar 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-N-isobutil-2-metilbenzamida

Procedimento 6: Preparação dos compostos de Fórmula (13) de acordo com o Esquema de Reação I

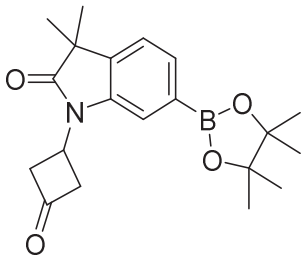


A. Preparação de 3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



[001093] Uma mistura de 6-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona (150 g, 625 mmols), bis(pinacolato)diboro (206 g, 812 mmols), $Pd(dppf)Cl_2/CH_2Cl_2$ (45 g, 62,5 mmols) e acetato de potássio (184 g,1875 mmols) em dimetil sulfóxido (2000 mL) foi agitada a 100 °C sob Ar durante 3h. A reação foi diluída com H_2O (10 L) e extraída com acetato de etila (4 L). A fase orgânica foi lavada com água seguida por salmoura, secada sobre Na_2SO_4 e purificada por coluna de sílica-gel (PE/EA= 10:1) para fornecer 3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona.

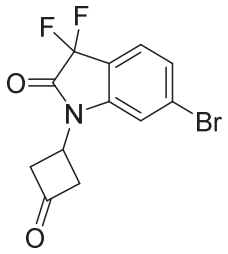
B. Preparação de 3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



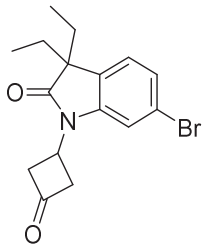
[001094] A uma mistura de 3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (200 g, 696 mmols) e K_2CO_3 (240 g, 1740 mmols) em DMF (2 L) foi adicionado 3-bromociclobutanona (160 g, 1356 mmols). Após a mistura ser agitada a 50 °C sob Ar durante 2,5 h, ela foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com EtOAc e

filtrada para remover os sólidos. O filtrado foi diluído com mais EtOAc e água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia rápida em sílica-gel (PE/EA= 20:1) para fornecer 3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona.

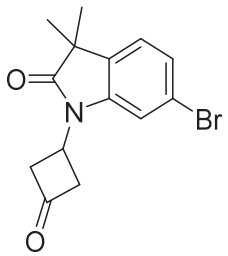
[001095] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimnto similar, exceto que:



[001096] 6-bromo-3,3-difluoroindolin-2-ona comercialmente disponível foi usada em vez de 3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona para preparar 6-bromo-3,3-difluoro-1-(3-oxociclobutil)indolin-2-ona

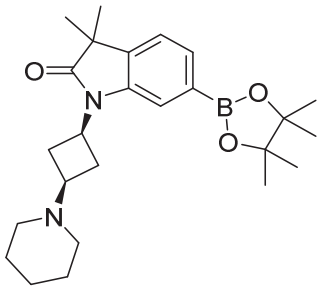


[001097] 6-bromo-3,3-dietilindolin-2-ona (preparado de acordo com o procedimento descrito no parágrafo [1008] de WO2009078481) foi usado em vez de 3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona para preparar 6-bromo-3,3-dietil-1-(3-oxociclobutil)indolin-2-ona



[001098] 6-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona comercialmente disponível foi usada em vez de 3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona para preparar 6-bromo-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)indolin-2-ona

C. Preparação de 3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona

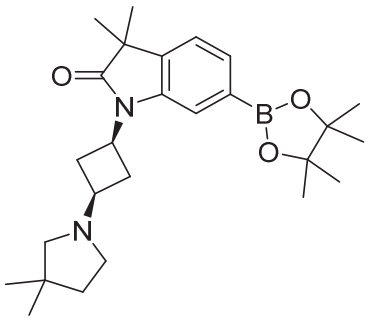


[001099] A uma solução de 3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (7,0 g, 19,7 mmols) em dicloroetano (130 mL) foram adicionados piperidina (3,4 g, 39,4 mmols) e ácido acético (3,6 g, 59,1 mmols). A reação foi resfriada para 0 ºC em um banho gelado e boro-hidreto de triacetóxi de sódio (6,26 g, 29,56 mmols) foi adicionado em porções. Após conclusão da adição, a reação tirada do banho gelado e agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Em seguida, a mistura de reação foi extinta com solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado e extraída com cloreto de metileno (3 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com $NaHCO_3$ saturado, salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas em vácuo para fornecer 3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona, que foi usada na etapa seguinte sem purificação.

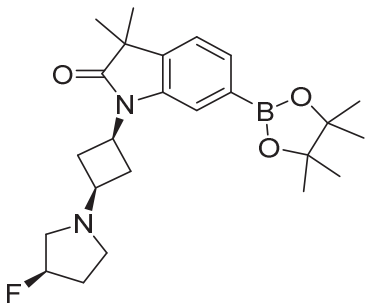
[001100] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar com as seguintes modificações:

- as aminas indicadas abaixo foram usadas em vez de piperidina; ou

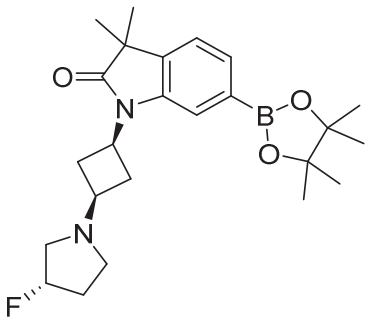
- os oxindóis opcionalmente substituídos, que são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados pelos métodos conhecidos na técnica, tais como 6-bromo-3,3-difluoro-1-(3-oxociclobutil)indolin-2-ona e 6-bromo-3,3-dietil-1-(3-oxociclobutil)indolin-2-ona, foram usados em vez de 3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona:



[001101] 3,3-Dimetilpirrolidina foi usada para preparar 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona

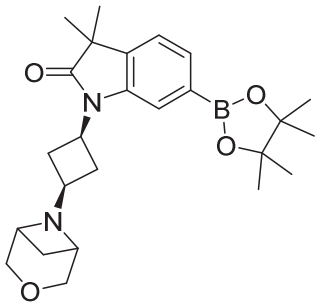


[001102] (R)-3-Fluoropirrolidina foi usada para preparar 1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona

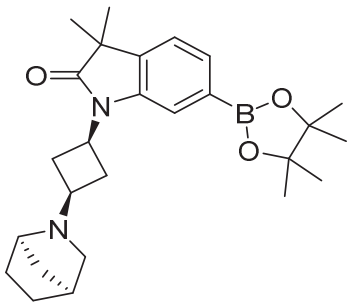


[001103] (S)-3-Fluoropirrolidina foi usada para preparar 1-((1R,3s)-3-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-

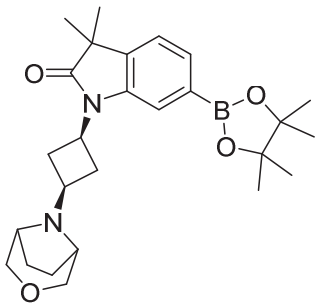
1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



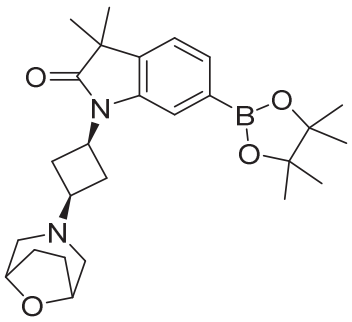
[001104] 3-Oxa-6-azabiciclo[3.1,1]heptano foi usado para preparar 1-((1s,3s)-3-(3-oxa-6-azabiciclo[3.1,1]heptan-6-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



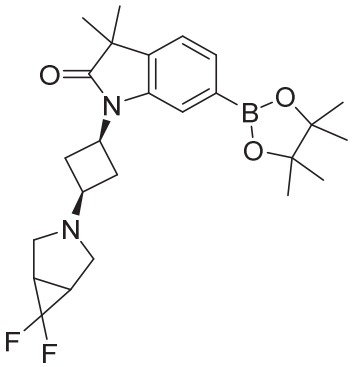
[001105] (1R,4S)-2-Azabiciclo[2.2.1]heptano foi usado para preparar 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



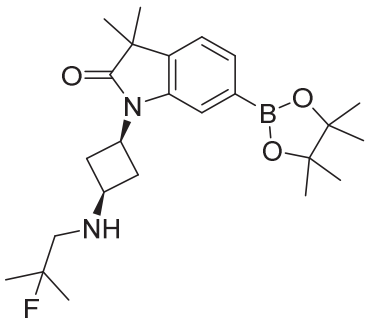
[001106] 3-Oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano foi usado para preparar 1-((1s,3s)-3-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



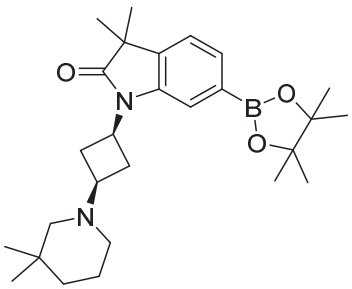
[001107] 8-Oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano foi usado para preparar 1-((1s,3s)-3-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



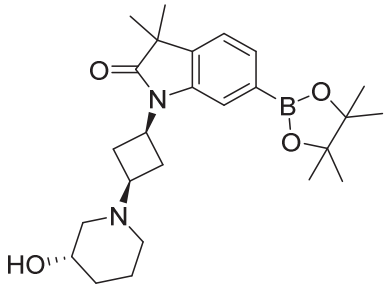
[001108] 6,6-Difluoro-3-azabiciclo[3.1,0]hexano foi usado para preparar 1-((1s,3s)-3-(6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1,0]hexan-3-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



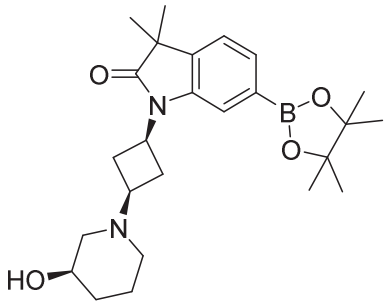
[001109] 2-Fluoro-2-metilpropan-1-amina foi usada para preparar 1-((1s,3s)-3-((2-fluoro-2-metilpropil)amino)ciclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



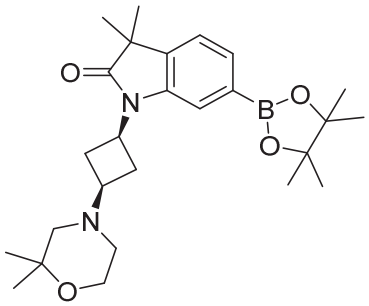
[001110] 3,3-dimetilpiperidina foi usada para preparar 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



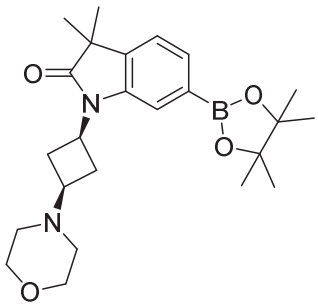
[001111] (S)-Piperidin-3-ol foi usado para preparar 1-((1R,3s)-3-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



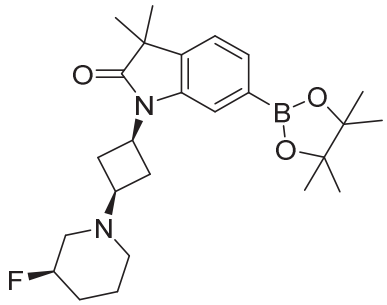
[001112] (R)-Piperidin-3-ol foi usado para preparar 1-((1S,3s)-3-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



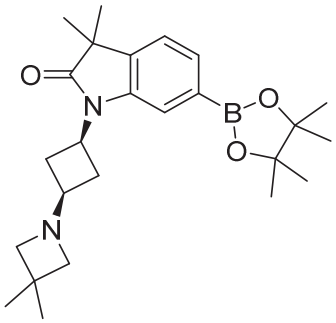
[001113] 2,2-Dimetilmorfolina foi usada para preparar 1-((1s,3s)-3-(2,2-dimetilmorfolino)ciclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



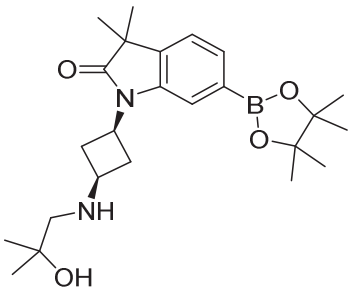
[001114] Morfolina foi usada para preparar 3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-morfolinociclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



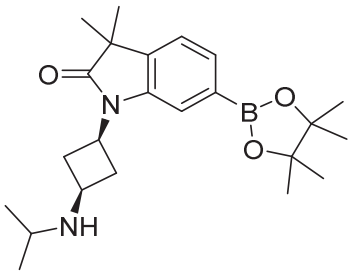
[001115] (R)-3-Fluoropiperidina foi usada para preparar 1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



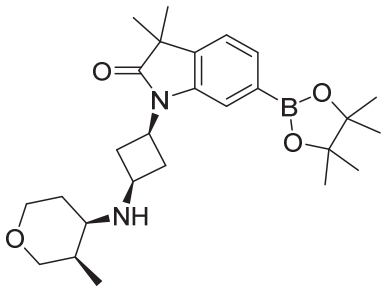
[001116] 3,3-Dimetilazetidina foi usada para preparar 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilazetidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



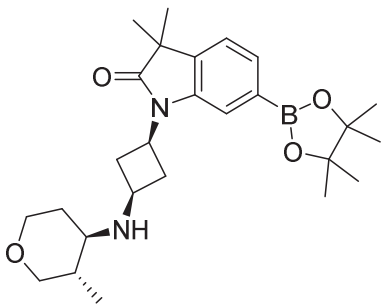
[001117] 1-Amino-2-metilpropan-2-ol foi usado para preparar 1-((1s,3s)-3-((2-hidróxi-2-metilpropil)amino)ciclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



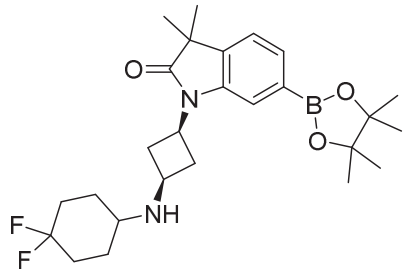
[001118] i-Propilamina foi usada para preparar 1-((1s,3s)-3-(isopropilamino)ciclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



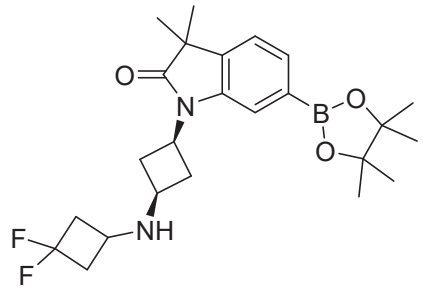
[001119] (3R,4R)-3-Metiltetra-hidro-2H-piran-4-amina foi usada para preparar 3,3-dimetil-1-((1S,3s)-3-(((3R,4R)-3-metiltetra-hidro-2H-piran-4-il)amino)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



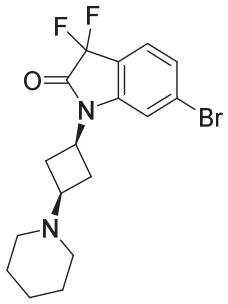
[001120] (3S,4R)-3-Metiltetra-hidro-2H-piran-4-amina foi usada para preparar 3,3-dimetil-1-((1S,3s)-3-(((3S,4R)-3-metiltetra-hidro-2H-piran-4-il)amino)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



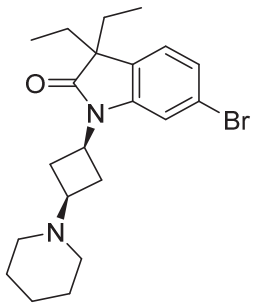
[001121] 4,4-Difluorociclo-hexan-1-amina foi usada para preparar 1-((1s,3s)-3-((4,4-difluorociclo-hexil)amino)ciclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



[001122] 3,3-Difluorociclobutan-1-amina foi usada para preparar 1-((1s,3s)-3-((3,3-difluorociclobutil)amino)ciclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona

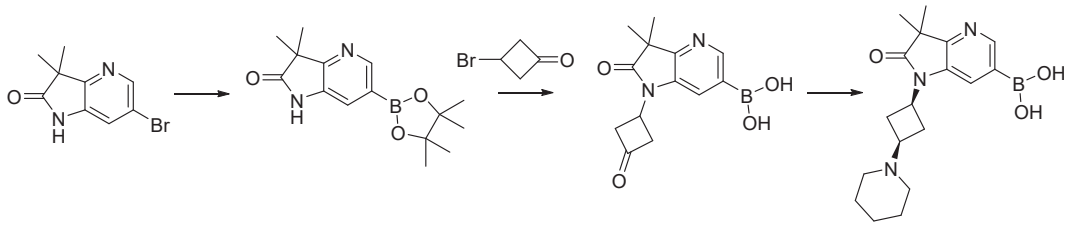


[001123] 6-Bromo-3,3-difluoro-1-(3-oxociclobutil)indolin-2-ona foi usada em vez de 3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona para preparar 6-bromo-3,3-difluoro-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona

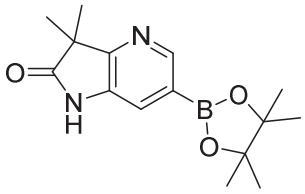


[001124] 6-Bromo-3,3-dietil-1-(3-oxociclobutil)indolin-2-ona foi usada em vez de 3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona para preparar 6-bromo-3,3-dietil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona

Procedimento 7: Preparação dos compostos de Fórmula (13) de acordo com o Esquema de Reação I



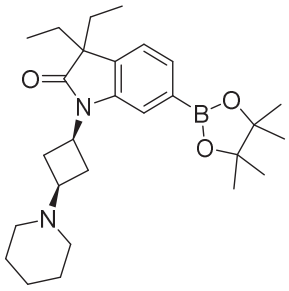
A. Preparação de 3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



[001125] A uma solução em agitação de 6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona (4 g, 16,59 mmols) em dioxano (100 ml) foram adicionados bis(pinacolato)diboro (12,64 g, 49,77 mmols), acetato de potássio (4,88 g, 49,77 mmols) e Pd(dppf)Cl_2/DCM (1354,92 mg, 1,66 mmols). A mistura de reação foi desgaseificada com N_2 durante 5 min, selada e aquecida a 100 °C durante 15 h. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e em seguida, filtradas através de uma almofada de celite. O filtrado foi diluído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre

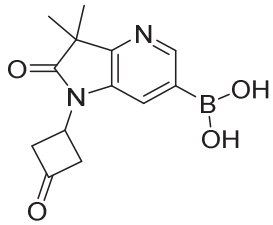
Na_2SO_4, filtrada e em seguida, concentrada para fornecer 3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona que foi usada na etapa seguinte sem outra purificação.

[001126] O seguinte composto foi preparado usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dietil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona:



[001127] 3,3-Dietil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona

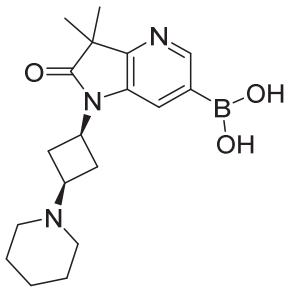
B. Preparação de ácido (3,3-dimetil-2-oxo-1-(3-oxociclobutil)-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)borônico



[001128] A uma solução em agitação de 3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona (1,1 g, 3,82 mmols) em NMP (20 ml) foram adicionados 3-bromociclobutanona (1354,15 µl, 15,27 mmols) e K_2CO_3 (2,64 g, 19.09 mmols). A mistura resultante foi aquecida a 50 °C durante 15 h. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e em seguida, diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água seguida por salmoura, secada sobre Na_2SO_4, filtrada, em seguida, concentrada para fornecer ácido (3,3-dimetil-2-oxo-1-(3-oxociclobutil)-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)borônico, que foi usado na

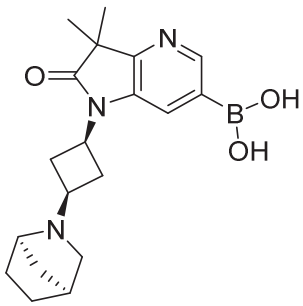
etapa seguinte sem outra purificação.

C. Preparação de ácido (3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)borônico



[001129] A uma solução em agitação de ácido (3,3-dimetil-2-oxo-1-(3-oxociclobutil)-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)borônico (2 g, 5,61 mmols) em DCE (30 ml) foram adicionados piperidina (1,11 ml, 11,2 mmols), $Na(OAc)_3BH$ (1,78 g, 8,42 mmols) e AcOH (0,97 ml, 16,8 mmols) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 2 h em seguida, extinta com $NaHCO_3$ satd. A camada aquosa foi extraída com DCM e a camada orgânica combinada foi secada sobre Na_2SO_4, em seguida, concentrada para fornecer ácido (3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)borônico, que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

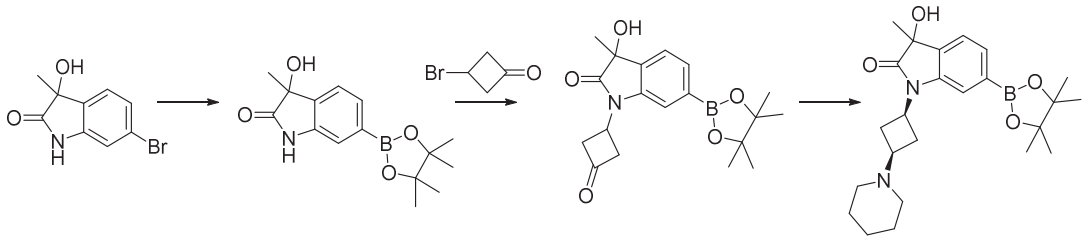
[001130] O seguinte composto foi preparado usando um procedimento similar, exceto que a amina indicada abaixo foi usada em vez de piperidina:



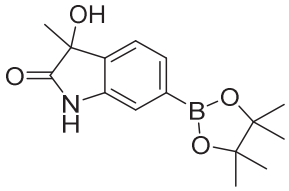
[001131] (1R,4S)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano foi usado em vez de piperidina para preparar ácido (1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-

pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)borônico

Procedimento 8: Preparação dos compostos de Fórmula (13) de acordo com o Esquema de Reação I

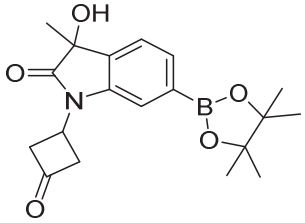


A. Preparação de 3-hidróxi-3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



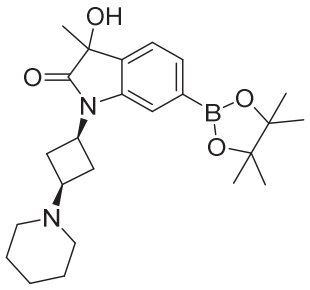
[001132] A uma solução em agitação de 6-bromo-3-hidróxi-3-metilindolin-2-ona (4 g, 16,5 mmols) em dioxano (80 ml) foram adicionados bis(pinacolato)diboro (8,4 g, 33 mmols), acetato de potássio (3,2 g, 33 mmols) e Pd(dppf)Cl_2-DCM (1,4 g, 1,65 mmols). O gás de nitrogênio foi borbulhado através da suspensão resultante durante 3 min em seguida, aquecido surante a noite a 90°C. Após resfriar para temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada e a massa filtrada foi lavada com EtOAc em seguida, concentrada em vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia em sílica-gel (Hexanos/EtOAc) para fornecer 3-hidróxi-3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

B. Preparação de 3-hidróxi-3-metil-1-(3-oxociclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



[001133] A uma solução em agitação de 3-hidróxi-3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona em NMP (100 mL) foram adicionados 3-bromociclobutanona (5,53 ml, 62,4 mmols) e carbonato de potássio (325 malhas, 10,8g, 78 mmols). A suspensão resultante foi agitada a 50 °C durante a noite. Após resfriar para temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 ml) e a camada orgânica foi lavada com água (100 ml), salmoura (100 ml), secada sobre Na_2SO_4, concentrada e purificada por cromatografia rápida (Hexanos/EtOAc) para fornecer 3-hidróxi-3-metil-1-(3-oxociclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona.

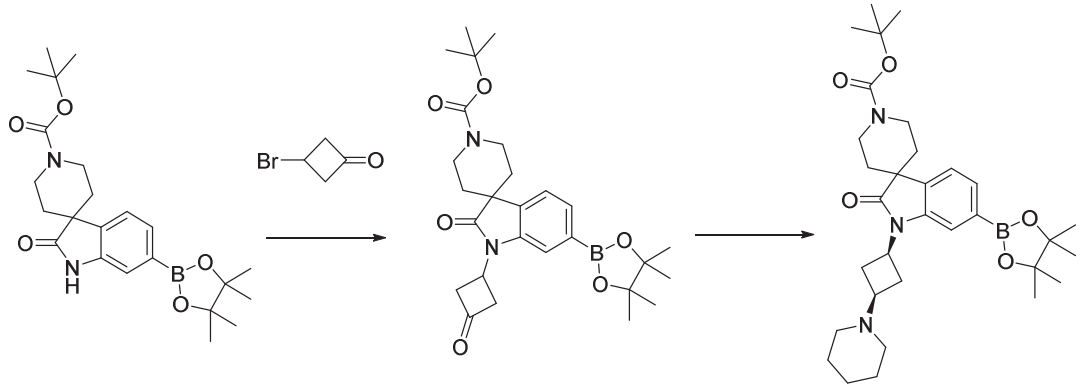
C. Preparação de 3-hidróxi-3-metil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



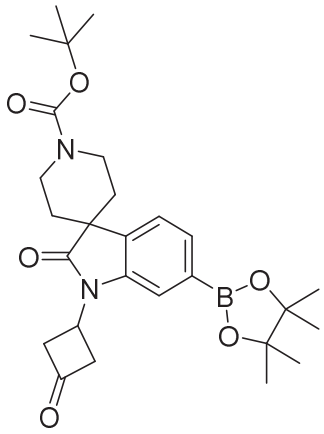
[001134] A uma solução de 3-hidróxi-3-metil-1-(3-oxociclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (3,0 g, 8,4 mmols) em dicloroetano (60 mL) foram adicionados piperidina (1,4 g, 16,8 mmols), ácido acético (1,5 mL, 25,2 mmols) e boro-hidreto de triacetóxi de sódio (2,7 g, 12,6 mmols). Após agitar em temperatura ambiente durante 5 h, a mistura de reação foi extinta com solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado e extraída com cloreto de metileno (3 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com $NaHCO_3$ sat., salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas em vácuo para fornecer 3-hidróxi-3-metil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona, que foi usada na etapa seguinte sem

purificação.

Procedimento 9: Preparação dos compostos de Fórmula (17) mostrada nos Esquemas de Reação I e IV



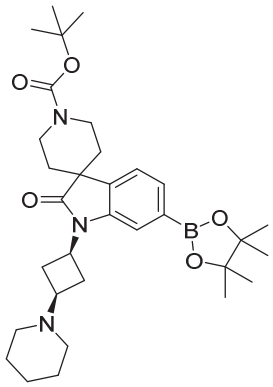
A. Preparação de 2-oxo-1-(3-oxociclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)spiro[indoline-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



[001135] A uma mistura de 2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila (0,81 g, 1,89 mmols), que pode ser preparado seguindo o procedimento de literatura (intermediário 7,33 no WO2015017610 A1, também publicado como) e carbonato de potássio em pó (0,65 g de 325 malhas, 4,73 mmols) em DMF (7,5 mL) foi adicionada 3-bromociclobutanona (0,21 mL, 2,53 mmols). Após a mistura ser aquecida para 50 °C durante 1 h, ela foi resfriada para temperatura ambiente e filtrada para remover o carbonato de potássio. O filtrado foi diluído com EtOAc e água e extraído com EtOAc. As camadas

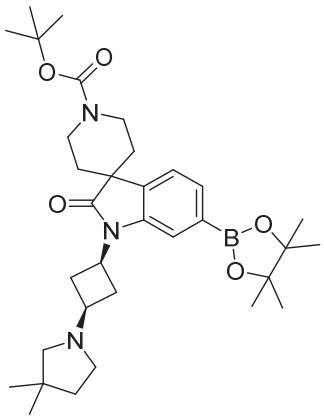
orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (Na_2SO_4), filtradas, concentradas e purificadas por meio de cromatografia rápida em sílica-gel com eluição de gradiente (0 a 100% de EtOAc/hexanos) para fornecer 2-oxo-1-(3-oxociclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila.

B. Preparação de 2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila

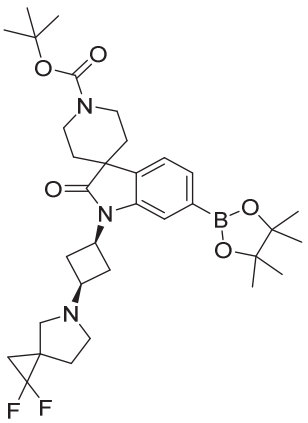


[001136] A uma mistura de 2-oxo-1-(3-oxociclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila (0,5 g, 1,0 mmol) em DCE (10 mL) foram adicionados piperidina (0,3 mL, 3,0 mmols), AcOH (0,2 mL, 3,0 mmols) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (320 mg, 1,5 mmols). Após agitar em temperatura ambiente durante 16 h, a mistura de reação foi diluída com $NaHCO_3$ sat. e DCM e agitada vigorosamente durante 5 min. A camada orgânica foi separada, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila.

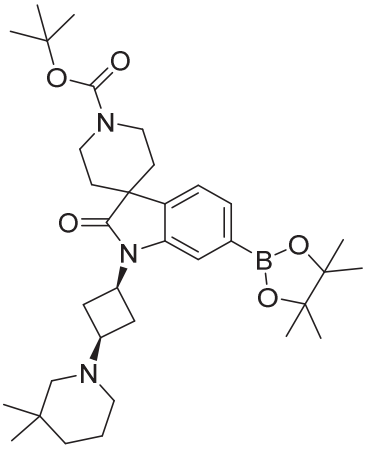
[001137] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar, exceto que as aminas indicadas abaixo foram usadas em vez de piperidina:



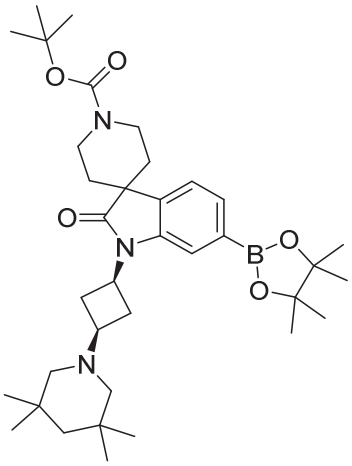
[001138] 3,3-Dimetilpirrolidina foi usada para preparar 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



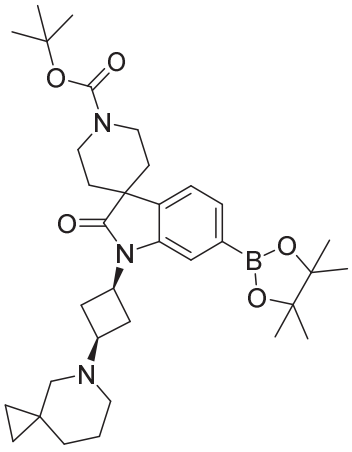
[001139] 1,1-Difluoro-5-azaespiro[2,4]heptano foi usado para preparar 1-((1s,3s)-3-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)ciclobutil)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



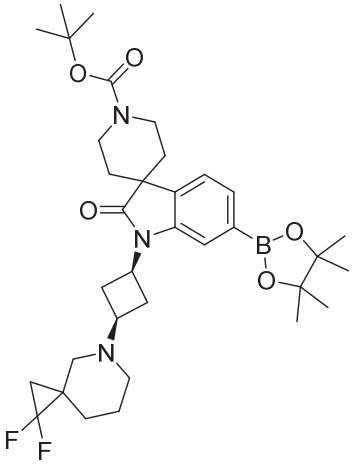
[001140] 3,3-Dimetilpiperidina foi usada para preparar 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



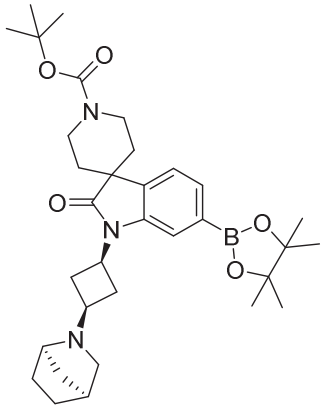
[001141] 3,3,5,5-Tetrametilpiperidina foi usada para preparar 2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((1s,3s)-3-(3,3,5,5-tetrametilpiperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



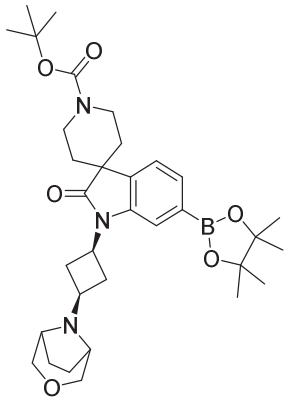
[001142] 5-Azaespiro[2,5]octano foi usado para preparar 1-((1s,3s)-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



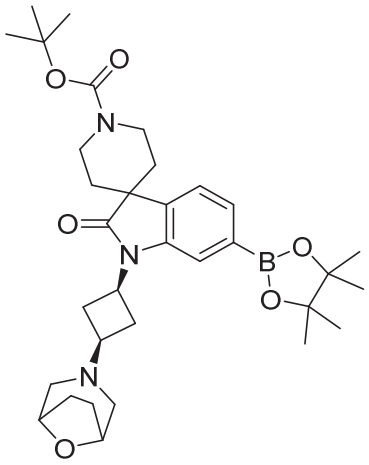
[001143] 1,1-Difluoro-5-azaespiro[2,5]octano foi usado para preparar 1-((1s,3s)-3-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



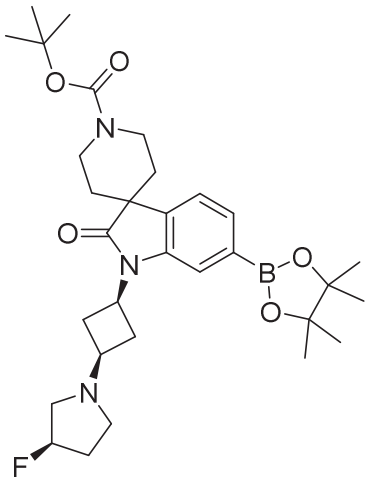
[001144] (1R,4S)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano foi usado para preparar 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)ciclobutil)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



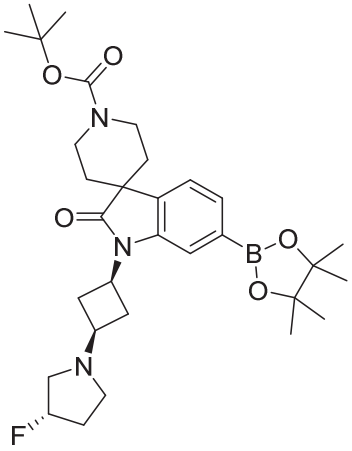
[001145] 3-Oxa-8-azabiciclo[3,2.1]octano foi usado para preparar 1-((1s,3s)-3-(3-oxa-8-azabiciclo[3,2.1]octan-8-il)ciclobutil)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



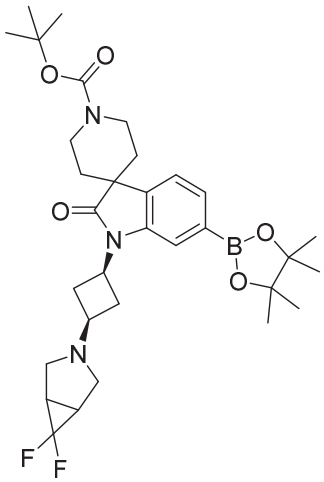
[001146] 8-Oxa-3-azabiciclo[3,2.1]octano foi usado para preparar 1-((1s,3s)-3-(8-oxa-3-azabiciclo[3,2.1]octan-3-il)ciclobutil)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



[001147] (R)-3-fluoropirrolidina foi usada para preparar 1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila

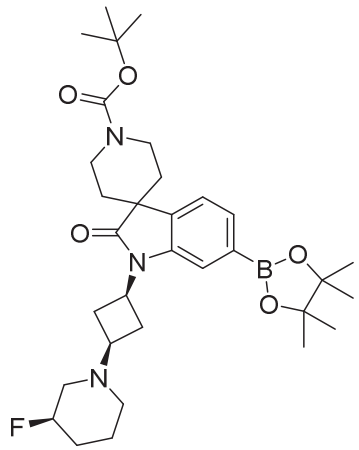


[001148] (S)-3-Fluoropirrolidina foi usada para preparar 1-((1R,3s)-3-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



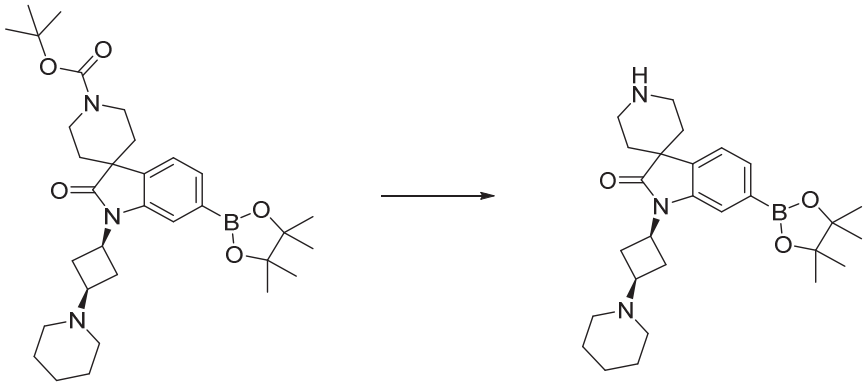
[001149] 6,6-Difluoro-3-azabiciclo[3.1,0]hexano foi usado para preparar 1-((1s,3s)-3-(6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1,0]hexan-3-il)ciclobutil)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila

C. Preparação de 1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila

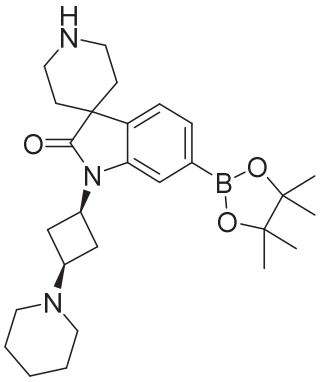


[001150] A uma solução de 2-oxo-1-(3-oxociclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila (250 mg, 0,5 mmols) em MeOH (6 mL) foram adicionados cloridrato de (R)-3-fluoropiperidina (211 mg, 1,5 mmols), cloreto de zinco (103 mg, 0,76 mmols) e cianoboro-hidreto de sódio (95 mg, 1,5 mmols). Após agitar durante a noite em temperatura ambiente, a reação foi diluída com $NaHCO_3$ sat. e DCM e agitada vigorosamente durante cinco minutos. Em seguida, a camada orgânica foi separada, secada (Na_2SO_4) e concentradas para fornecer 1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila.

Procedimento 10: Preparação dos compostos de Fórmula (18) de acordo com o Esquema de Reação IV

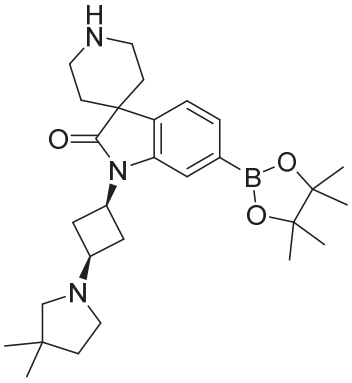


A. Preparação de 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

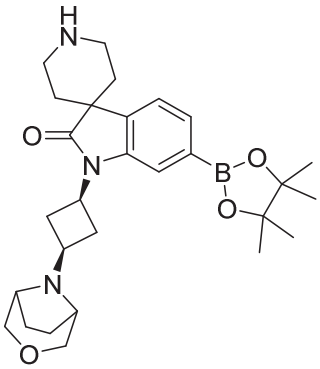


[001151] A uma solução de 2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila (2,27 g, 4,01 mmols) em dioxano (20 mL) foi adicionada solução de ácido hidroclórico a 4M (19,07 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 min, em cujo ponto LC-EM indicou conversão completa. A mistura foi concentrada e as quantidades de traço de ácido foram removidas no rotovap usando metanol três vezes. O resíduo foi dissolvido em DCM mínimo e em seguida, derretido com éter e hexanos. Os precipitados foram filtrados e lavados com hexanos para fornecer 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona.

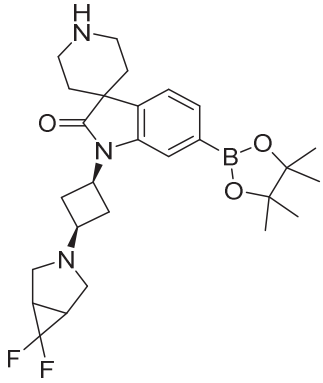
[001152] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar, exceto que os compostos listados no Procedimento 9 foram usados em vez de 2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila:



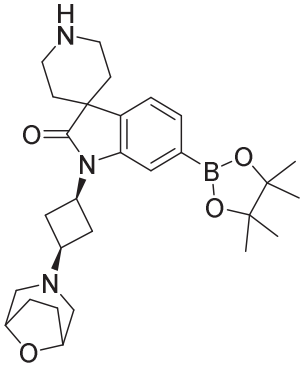
[001153] 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



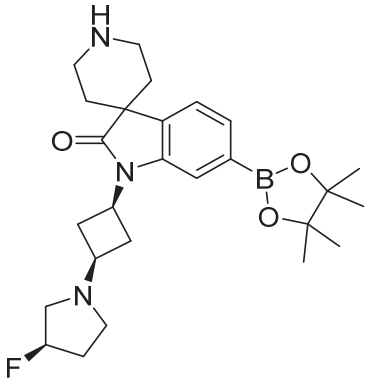
[001154] 1-((1s,3s)-3-(3-oxa-8-azabiciclo[3,2.1]octan-8-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



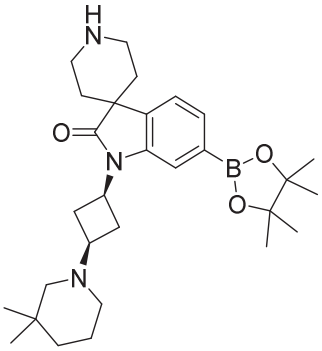
[001155] 1-((1s,3s)-3-(6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1,0]hexan-3-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



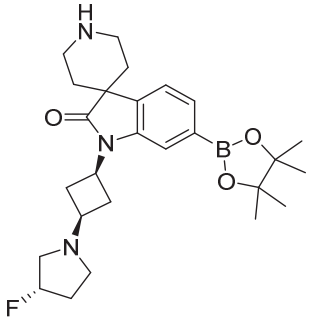
[001156] 1-((1s,3s)-3-(8-oxa-3-azabiciclo[3,2.1]octan-3-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



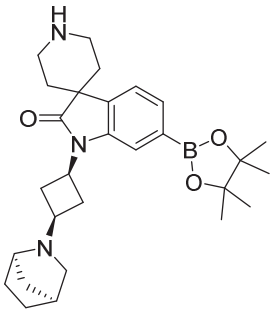
[001157] 1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



[001158] 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

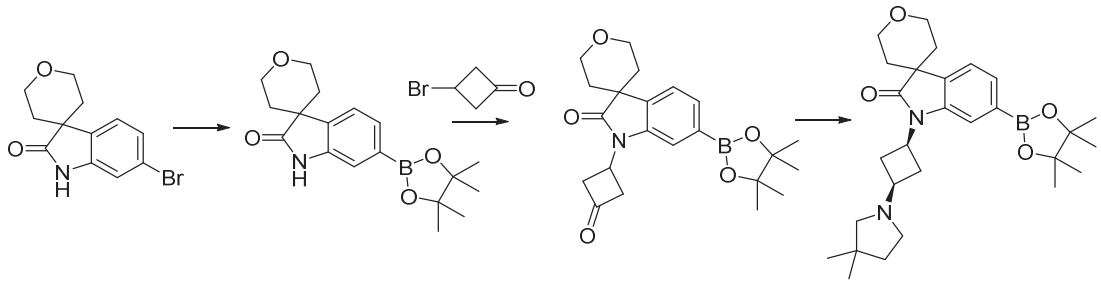


[001159] 1-((1R,3s)-3-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

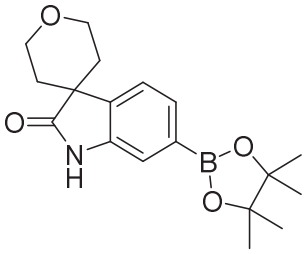


[001160] 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabiciclo[2,2.1]heptan-2-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

Procedimento 11: Preparação dos compostos de Fórmula (13) de acordo com o Esquema de Reação I

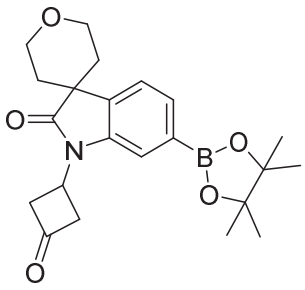


A. Preparação de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3',5',6'-tetra-hidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona



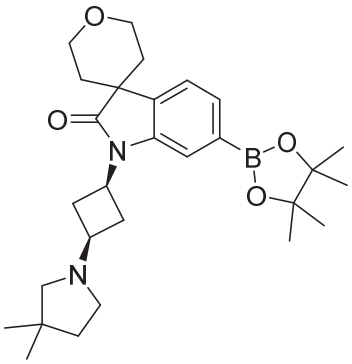
[001161] A uma solução em agitação de 6-bromo-2',3',5',6'-tetra-hidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona (4 g, 16,5 mmols) em DMSO (1160 ml) foram adicionados bis(pinacolato)diboro (20,1 g, 24,7 mmols), acetato de potássio (80,7 g, 822 mmols) e Pd(dppf)Cl_2 (20,1 g, 24,7 mmols). O gás de nitrogênio foi borbulhado através da suspensão resultante durante 5 min e em seguida, a suspensão foi aquecida a 90°C durante 6 h. Após resfriar para temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com salmoura. A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada, concentrada, triturada com éter de petróleo/EtOAc e filtrada para fornecer 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3',5',6'-tetra-hidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona.

B. Preparação de 1-(3-oxociclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3',5',6'-tetra-hidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona



[001162] A uma solução em agitação de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3',5',6'-tetra-hidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona (67,0 g, 203 mmols) em DMF (500 mL) foi adicionado carbonato de potássio (70,3g, 509 mmols). Após agitar a 50ºC durante 4 h, 3-bromociclobutanona (60,6 g, 407 mmols) foi adicionada à mistura. A suspensão resultante foi agitada a 50°C durante 1 h. Após resfriar para temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada, concentradas e purificadas por cromatografia rápida (Éter de petróleo/EtOAc) para fornecer 1-(3-oxociclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3',5',6'-tetra-hidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona.

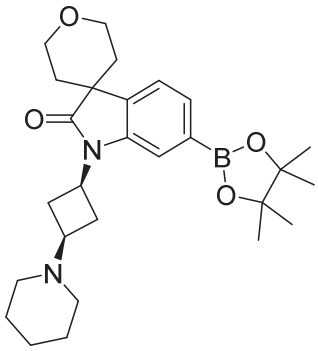
C. Preparação de 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3',5',6'-tetra-hidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona



[001163] A uma solução de 1-(3-oxociclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3',5',6'-tetra-hidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona (3,0 g, 8,4 mmols) em dicloroetano (30 mL) foram adicionados 3,3-dimetilpirrolidina (1,5 g, 15,1 mmols), ácido acético (1,4 mL, 22,7 mmols) e boro-hidreto de triacetóxi de sódio (2,4 g, 11,3 mmols). Após agitar em temperatura ambiente durante 48 h, a mistura de reação foi

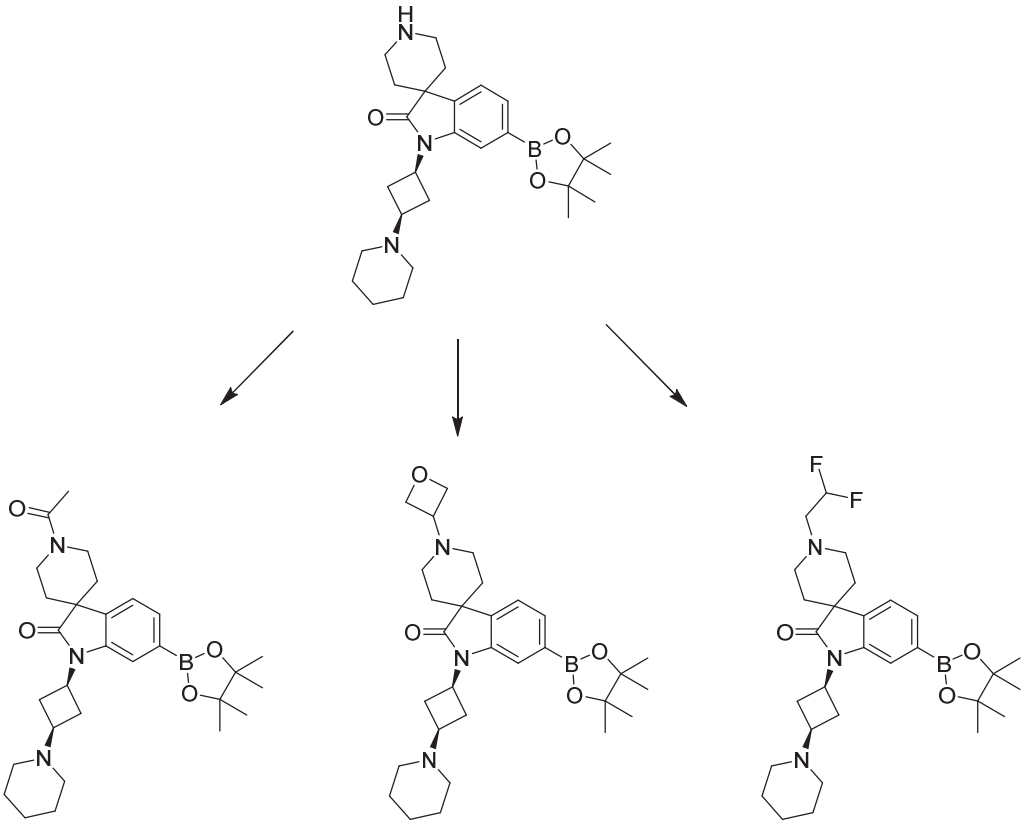
extinta com solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado e extraída com cloreto de metileno. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com $NaHCO_3$ sat., salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas em vácuo para fornecer 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3',5',6'-tetra-hidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona, que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

[001164] O seguinte composto foi preparado usando um procedimento similar, exceto que piperidina foi usada em vez de 3,3-dimetilpirrolidina:

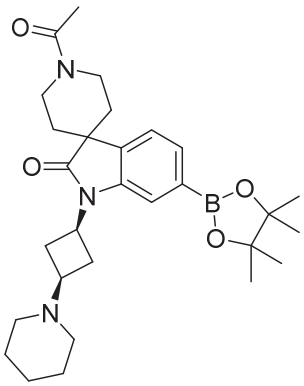


[001165] 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3',5',6'-tetra-hidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona

Procedimento 12: Preparação dos compostos de Fórmula (I-B) de acordo com o Esquema de Reação IV



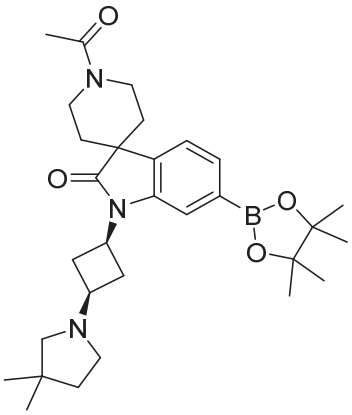
A. Preparação de 1'-acetyl-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



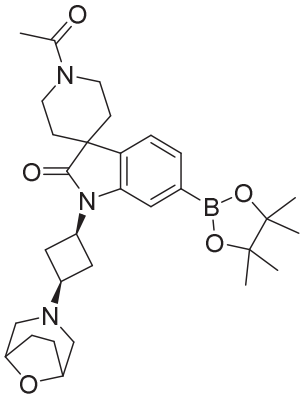
[001166] A uma suspensão de 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (1810 mg, 3,89 mmols) e trietilamina (5,42 ml, 38,89 mmols) em diclorometano (8 ml) foi adicionado anidrido acético (0,55 ml, 5,83 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, em seguida, diluída com DCM e água e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e

concentradas para fornecer 1'-acetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona.

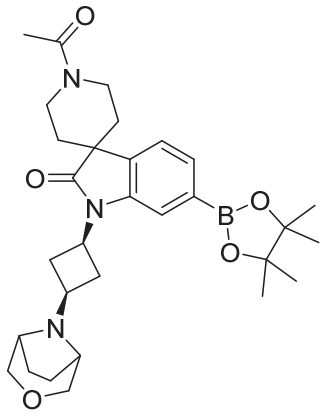
[001167] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar, exceto que os compostos listados no Procedimento 10 foram usados em vez de 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona.



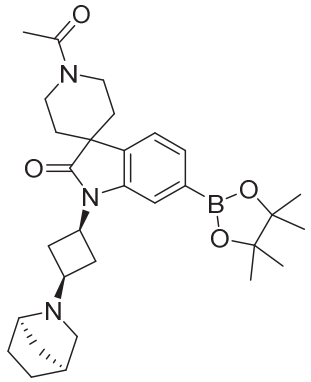
[001168] 1'-Acetil-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



[001169] 1-((1s,3s)-3-(8-oxa-3-azabiciclo[3,2.1]octan-3-il)ciclobutil)-1'-acetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

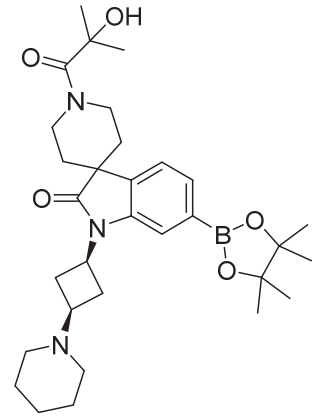


[001170] 1-((1s,3s)-3-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)ciclobutil)-1'-acetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



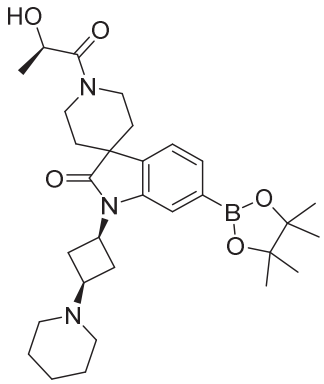
[001171] 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)ciclobutil)-1'-acetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

B. Preparação de 1'-(2-hidróxi-2-metilpropanoyl)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

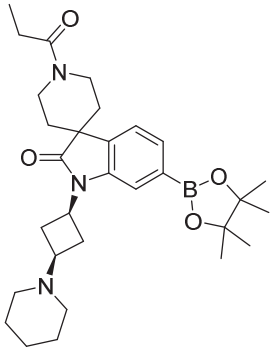


[001172] Em um frasconete de 20 mL foram colocados 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (200,0 mg, 0,4 mmol), ácido 2-hidróxi-2-metilpropanoico (103,7 mg, 1,0 mmol), HATU (364,6 mg, 1,0 mmol) e N,N-Diisopropiletilamina (0,7 ml, 4,0 mmols) em ACN (9 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Em seguida, a mistura foi extinta com $NaHCO_3$ e saturado extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas (Na_2SO_4), concentradas e usado na etapa seguinte sem purificação.

[001173] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar, exceto que os ácidos carboxílicos indicadas abaixo foram usadas em vez de ácido 2-hidróxi-2-metilpropanoico:



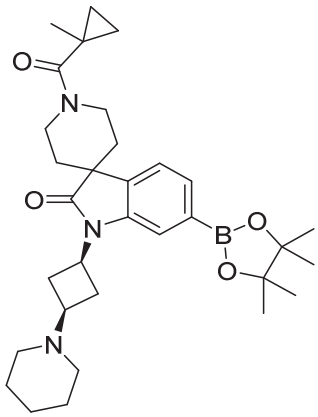
[001174] Ácido (R)-2-Hidroxipropanoico foi usado para preparar 1'-((R)-2-hidroxipropanoil)-1-((1s,3S)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



[001175] Ácido propiônico foi usado para preparar 1-((1s,3s)-3-

(piperidin-1-il)ciclobutil)-1'-propionil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

C. Preparação de 1'-(1-metilciclopropano-1-carbonil)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

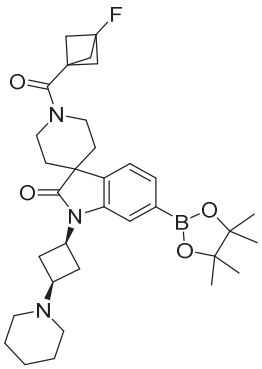


[001176] A uma suspensão de 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (0,3 g, 0,6 mmols) em DMF (3 mL) foi adicionado ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico (0,12g, 1,2 mmols), DIEA (1,04 mL, 5.97 mmols) seguida por uma solução de 50% de propilfosfonic anhydride (T3P) in EtOAc, (0,31 mL, 0,53 mmols) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 72 h. A mistura foi em seguida, extinta com água e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (Na_2SO_4), concentradas para fornecer 1'-(1-metilciclopropano-1-carbonil)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona, que foi usada na etapa seguinte sem purificação.

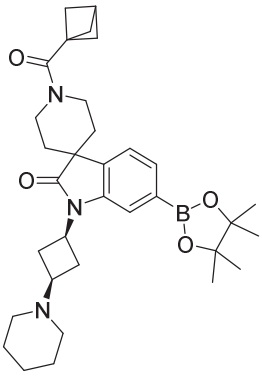
[001177] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar com as seguintes modificações:

- os ácidos carboxílicos indicadas abaixo foram usados em vez de ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico; e/ou
- os compostos listados no Procedimento 10 foram

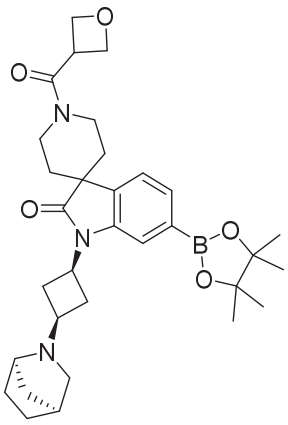
usados em vez de 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona:



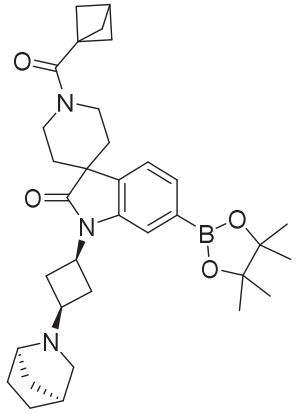
[001178] ácido 3-fluorobiciclo[1,1.1]pentano-1-carboxílico foi usado para preparar 1'-(3-fluorobiciclo[1,1.1]pentano-1-carbonil)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



[001179] Ácido biciclo[1,1.1]pentano-1-carboxílico foi usado para preparar 1'-(biciclo[1,1.1]pentano-1-carbonil)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

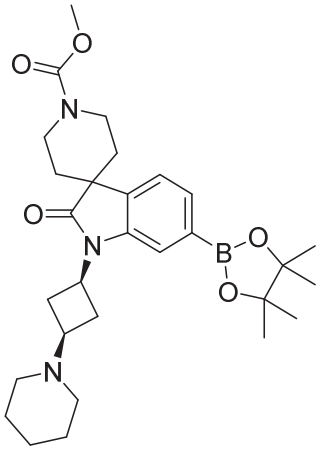


[001180] Ácido oxetano-3-carboxílico foi usado para preparar 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)ciclobutil)-1'-(oxetano-3-carbonil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



[001181] Ácido biciclo[1,1.1]pentano-1-carboxílico foi usado para preparar 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)ciclobutil)-1'-(biciclo[1,1.1]pentano-1-carbonil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

D. Preparação de 2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de metila

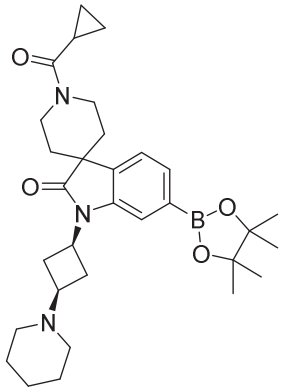


[001182] A uma suspensão de 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (0,3 g, 0,6 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado DIEA (1,0 mL, 5,6 mmols) e carbonocloridato de metila (0,1 g, 1,1 mmol). Após a

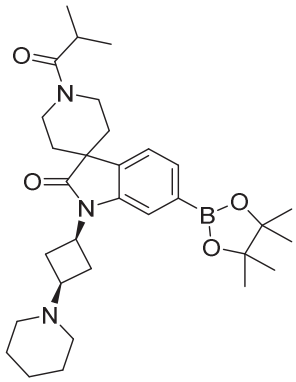
mistura ser agitada em temperatura ambiente durante 2 h, ela foi extinta com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (Na_2SO_4) e concentradas para fornecer 2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de metila que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

[001183] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar com as seguintes modificações:

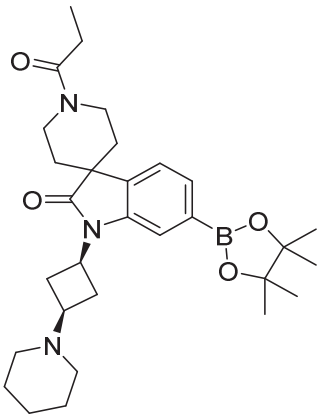
- O cloreto de ácido carboxílico indicado abaixo foi usado em vez de carbonocloridato de metila; e/ou
- os compostos listados no Procedimento 10 foram usadas em vez de 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona:



[001184] Cloreto de ciclopropanocarbonila foi usado para preparar 1'-(ciclopropanocarbonil)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

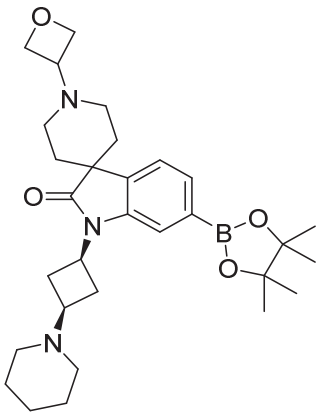


[001185] Cloreto de isobutirila foi usado para preparar 1'-isobutyril-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



[001186] Cloreto de propionila foi usado para preparar 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1'-propionil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

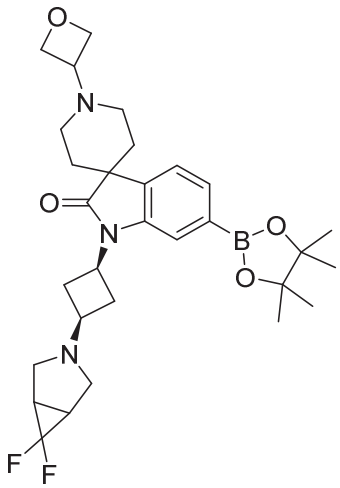
E. Preparação de 1'-(oxetan-3-il)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



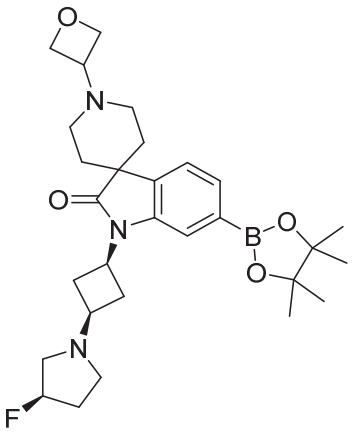
[001187] A uma suspensão de 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (1,50 g, 2,79 mmols) e 3-oxetanono (0,49 mL, 0,60 g, 8,4 mmols) em metanol (28 mL) foram adicionados cloreto de zinco (570 mg, 4,18 mmols), seguida por cianoboro-hidreto de sódio (525 mg, 8,36 mmols). A mistura foi selada e aquecida para 40°C com agitação durante 2 h. A mistura de reação foi resfriada, bicarbonato de sódio

aquoso saturado foi adicionado e a camada aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em EtOAc, lavado uma vez mais com bicarbonato de sódio aquoso saturado, secado sobre sulfato de sódio, filtradas e concentrado sob vácuo para fornecer 1'-(oxetan-3-il)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona, que foi usada na etapa seguinte sem purificação.

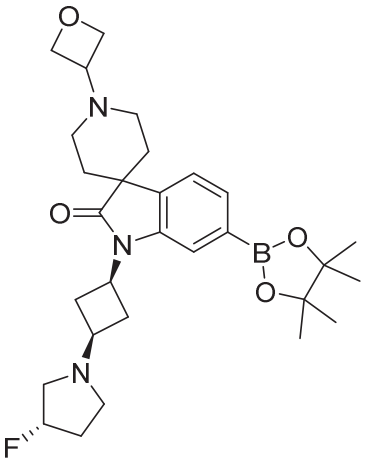
[001188] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar, exceto que os compostos listados no Procedimento 10 foram usados em vez de 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona.



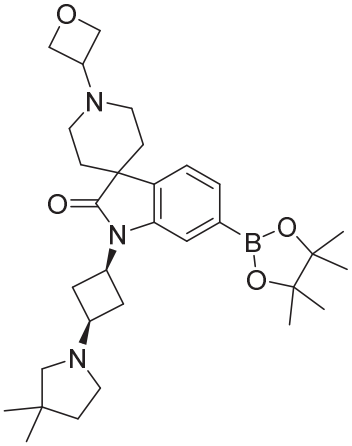
[001189] 1-((1s,3s)-3-(6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1,0]hexan-3-il)ciclobutil)-1'-(oxetan-3-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



[001190] 1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)ciclobutil)-1'-(oxetan-3-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



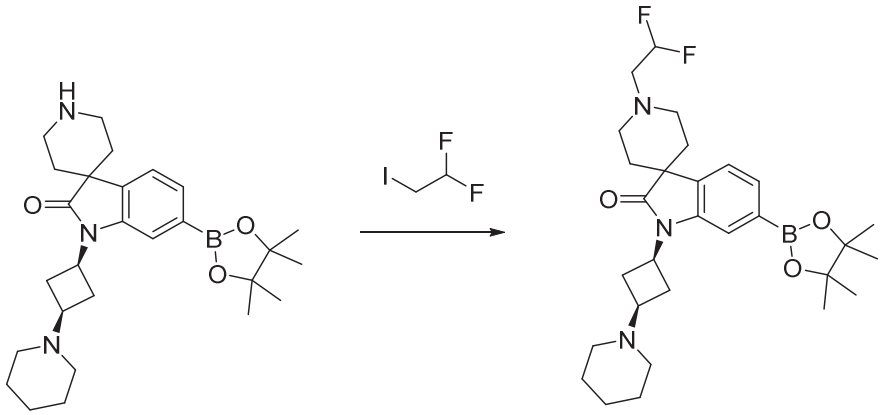
[001191] 1-((1R,3s)-3-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)ciclobutil)-1'-(oxetan-3-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



[001192] 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-1'-(oxetan-3-

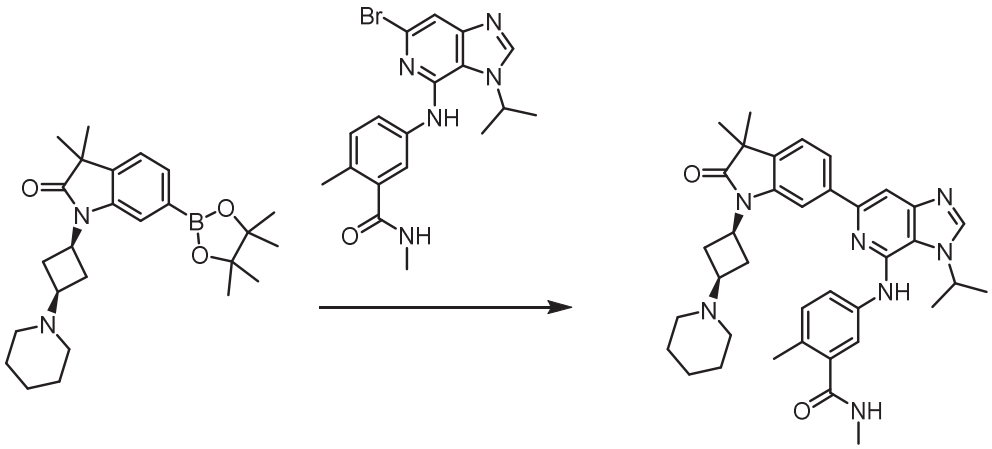
il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

F. Preparação de 1'-(2,2-difluoroetil)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

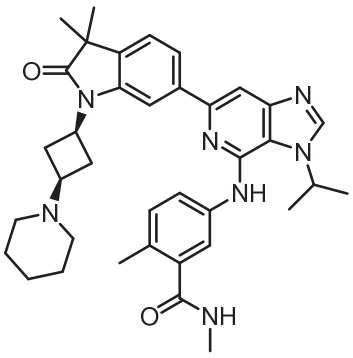


[001193] A mistura de 1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (1,00 g, 1,86 mmols), 1,1-difluoro-2-iodoetano (196 µL, 2,23 mmols) e carbonato de potássio (1,03 g, 7,43 mmols) em DMF (1,3 mL) foi colocada em um tubo selado e agitada a 70ºC durante a noite. Após agitar durante a noite, a reação foi extinta com bicarbonato de sódio aquoso saturado e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas para fornecer 1'-(2,2-difluoroetil)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona.

Procedimento 13: Preparação dos compostos de Fórmula I de acordo com o Esquema de Reação I



A. Preparação de 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida (**Exemplo 1**)

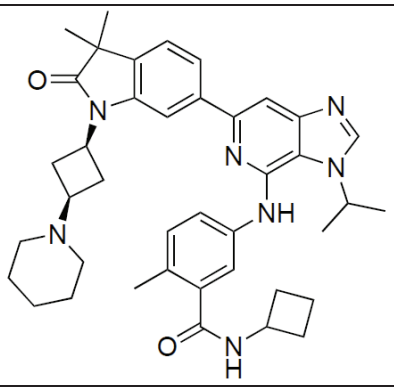
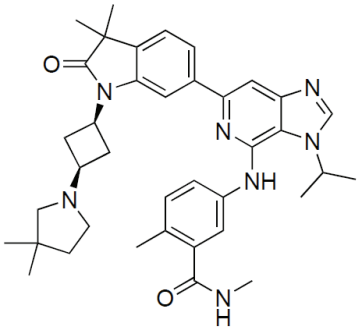
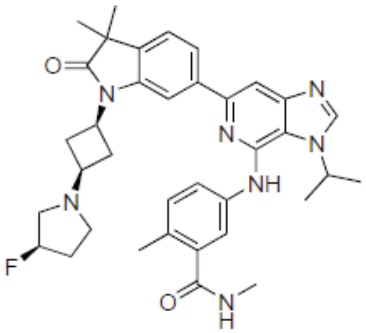


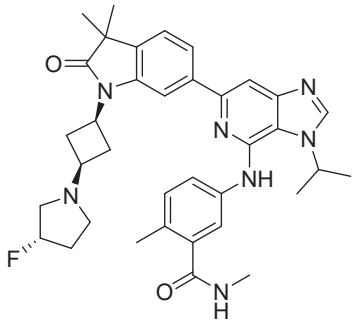
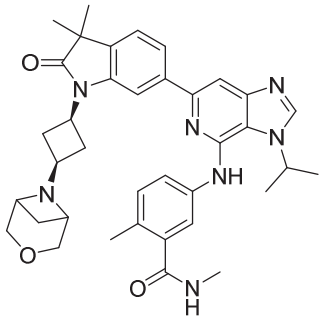
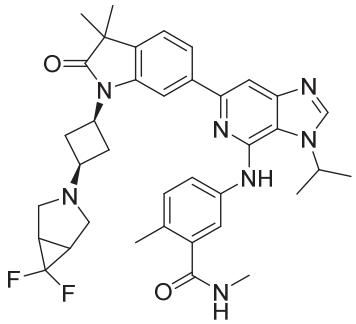
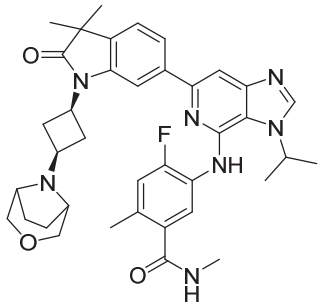
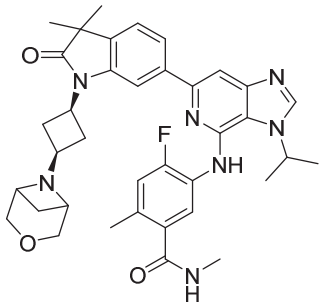
[001194] Em um frasconete de micro-ondas foram colocados 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida (50 mg, 0,12 mmols), 3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (52,75 mg, 0,12 mmols), $Pd(PPh_3)_4$ (10,05 mg, 0,01 mmols) e carbonato de césio (80,99 mg, 0,25 mmols) em DME (2 ml)/H2O (1 ml). A mistura foi colocada no reator de micro-ondas e aquecida a 125 ºC durante 25 min. Em seguida, a mistura foi purificada por cromatografia rápida (100% de DCM a 50% de MeOH em DCM) e cromatografia de fase reversa para fornecer 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida.

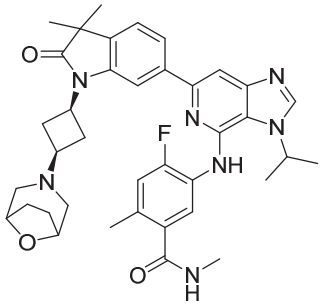
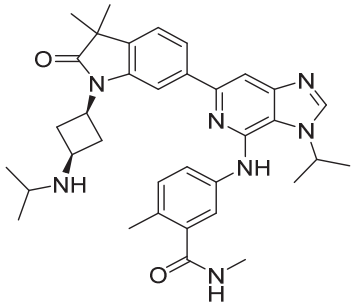
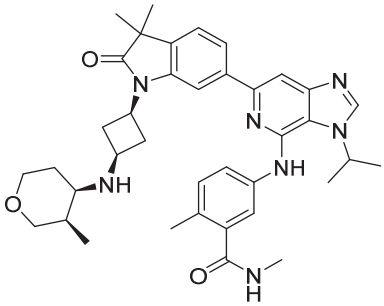
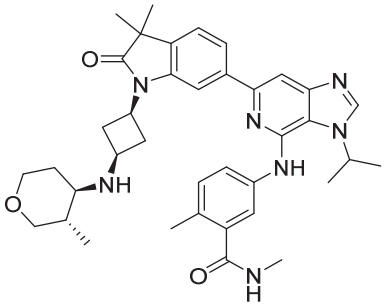
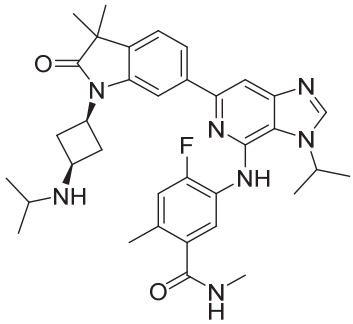
[001195] Os seguintes compostos foram preparados usando um

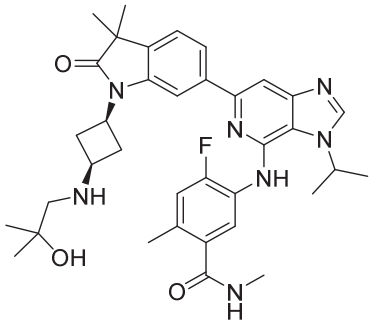
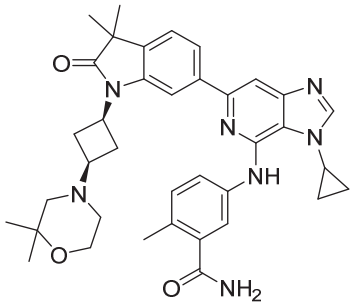
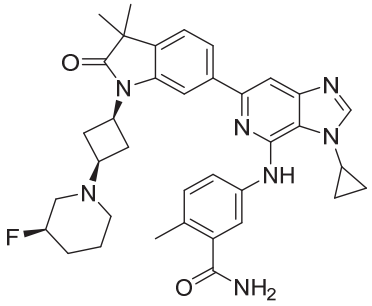
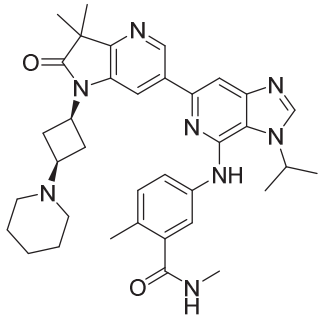
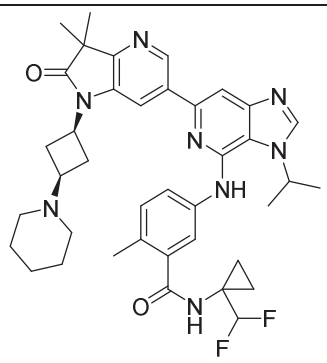
procedimento similar com as seguintes modificações:

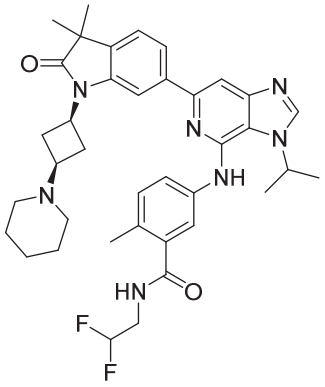
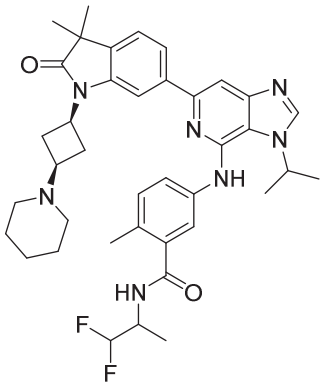
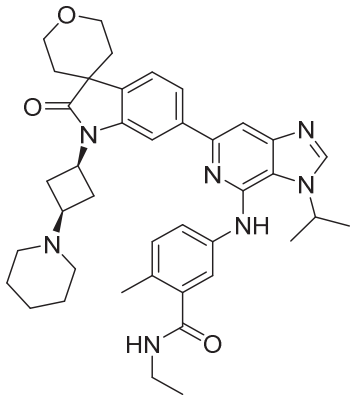
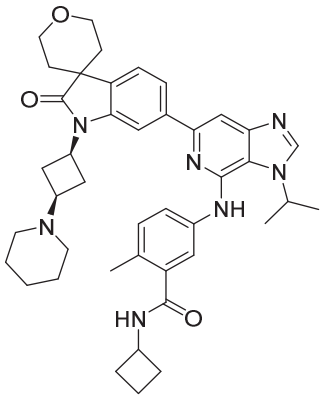
- os compostos listados no Procedimento 3, 4, ou 5 foram usados em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida; e/ou
- os compostos listados no Procedimento 6, 7, 8, 9, 11, 12, 34, ou 35 foram usados em vez de 3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona:

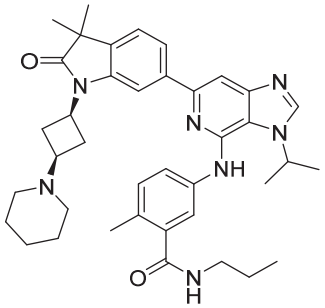
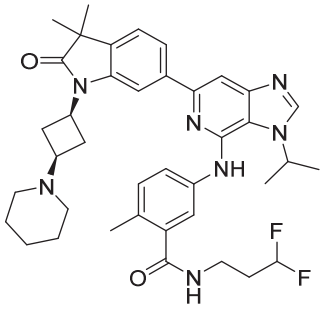
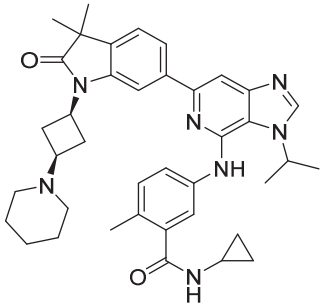
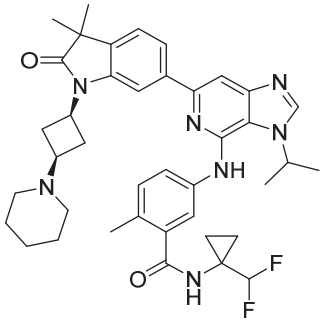
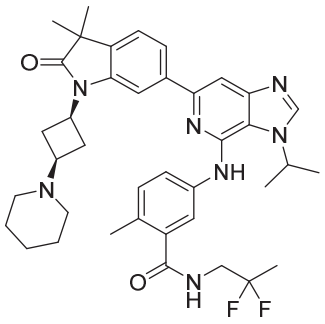
Estrutura	Exemplo #
	**2**
	**3**
	**4**

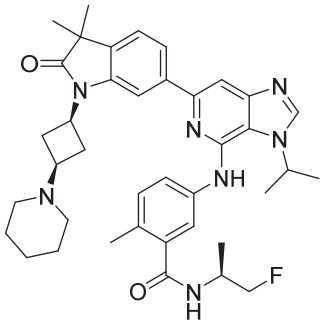
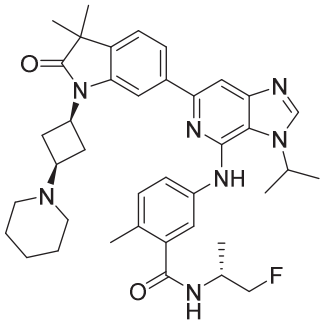
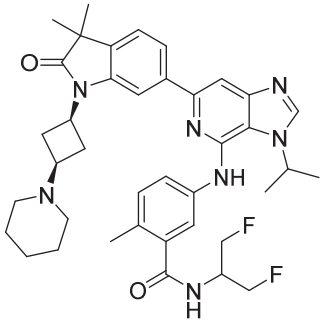
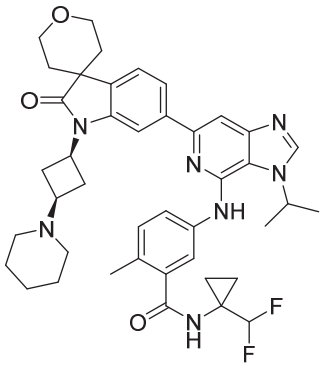
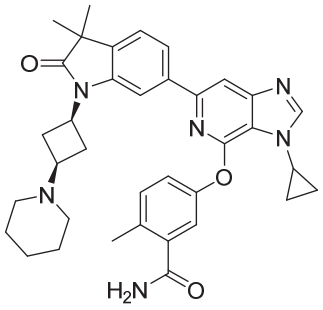
Estrutura	Exemplo #
	**5**
	**6**
	**7**
	**8**
	**9**

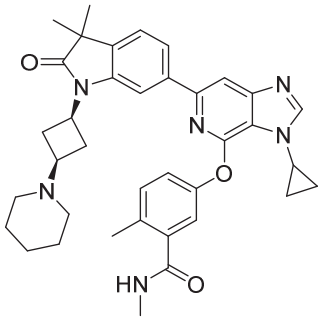
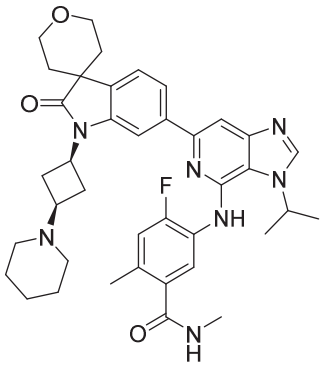
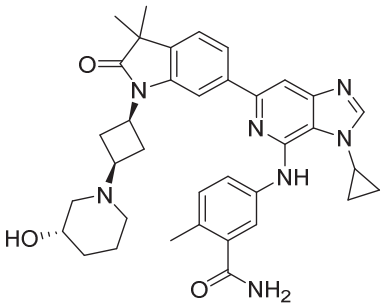
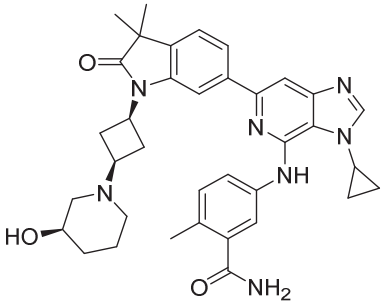
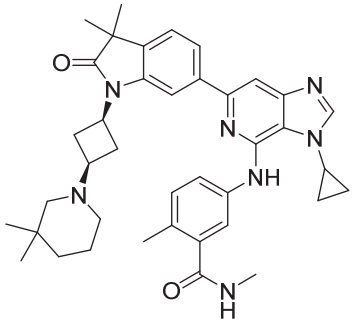
Estrutura	Exemplo #
	**10**
	**11**
	**12**
	**13**
	**14**

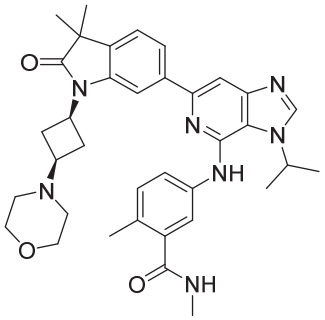
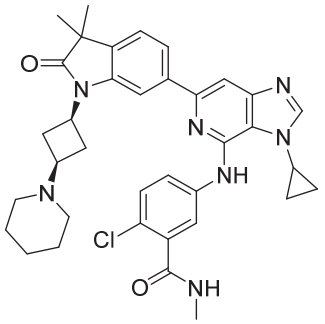
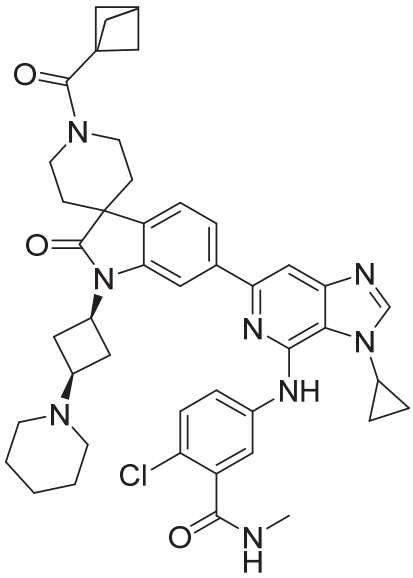
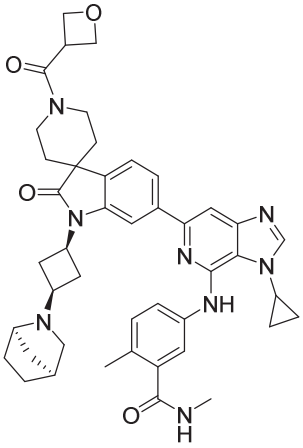
Estrutura	Exemplo #
	**15**
	**16**
	**17**
	**18**
	**19**

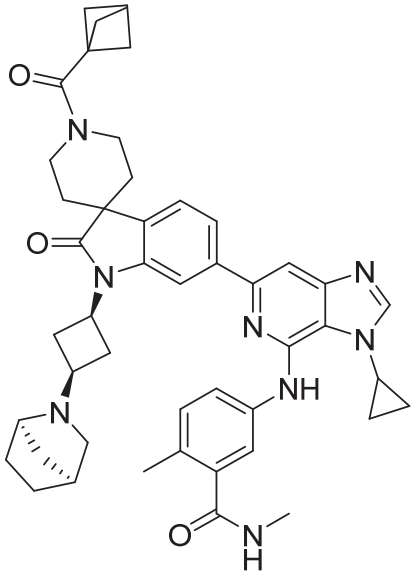
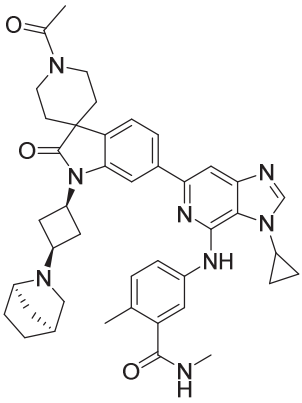
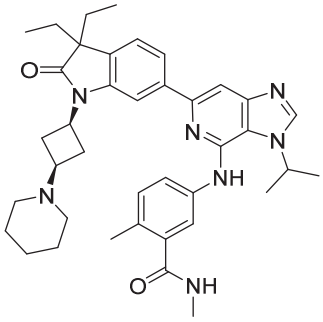
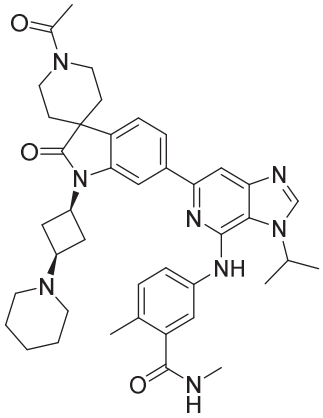
Estrutura	Exemplo #
	**20**
	**21**
	**22**
	**23**

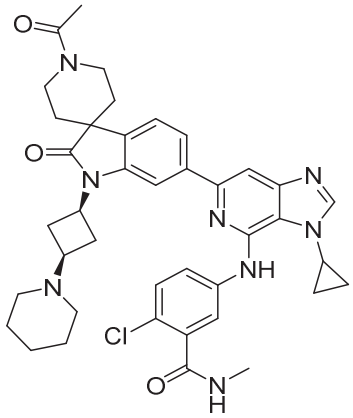
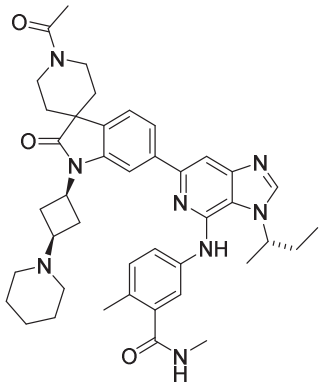
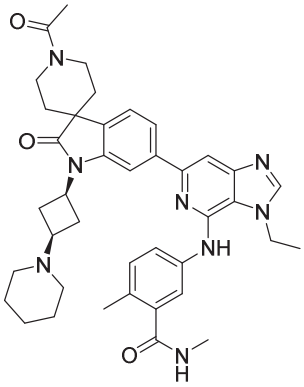
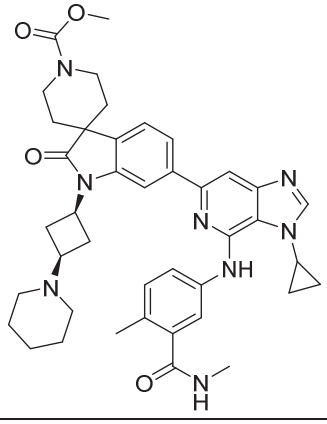
Estrutura	Exemplo #
	**24**
	**25**
	**26**
	**27**
	**28**

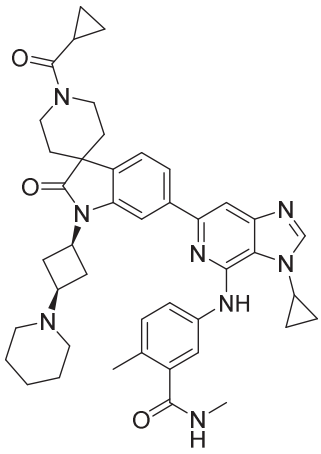
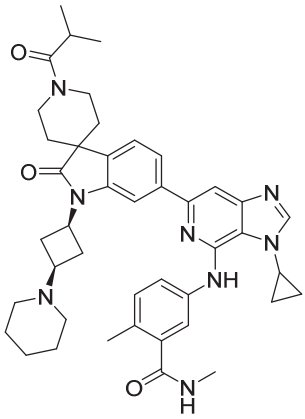
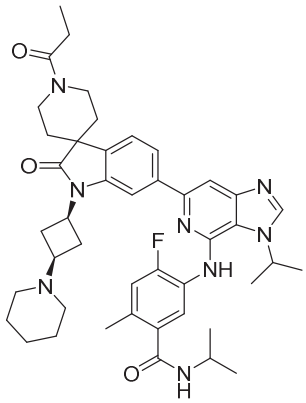
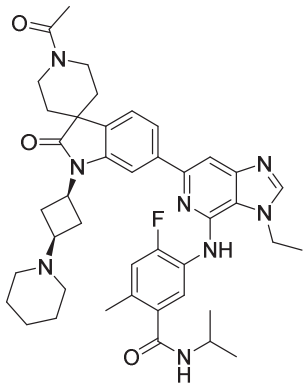
Estrutura	Exemplo #
	**29**
	**30**
	**31**
	**32**
	**33**

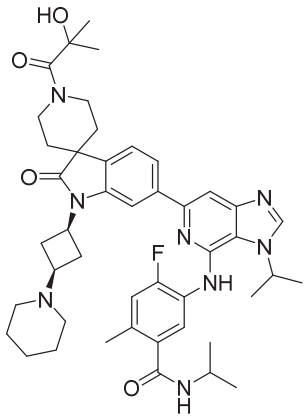
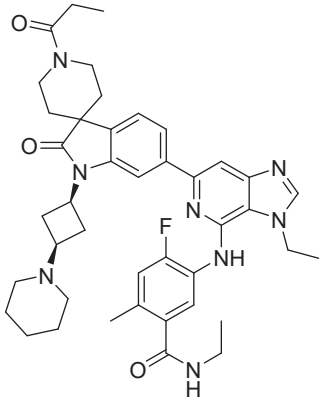
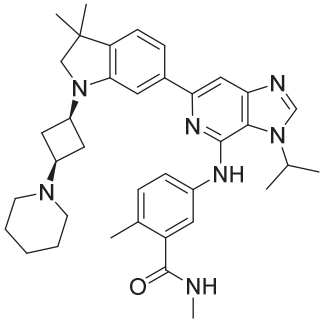
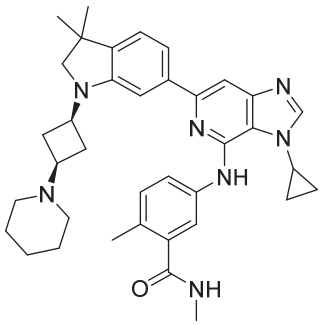
Estrutura	Exemplo #
	**34**
	**35**
	**36**
	**37**
	**38**

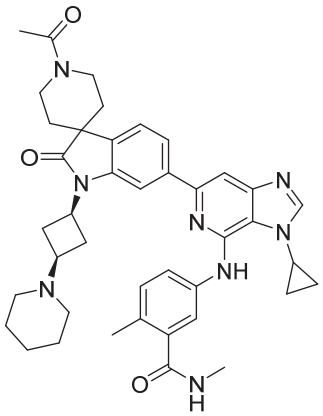
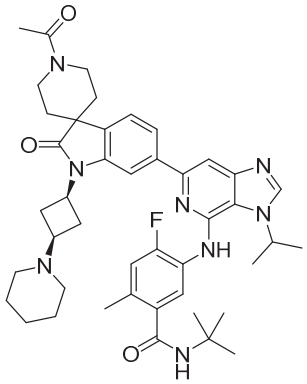
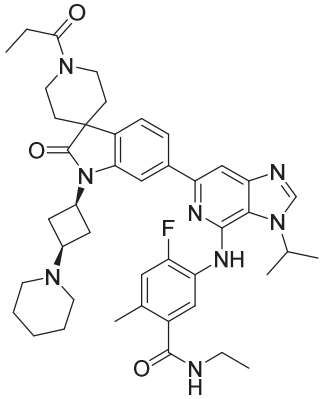
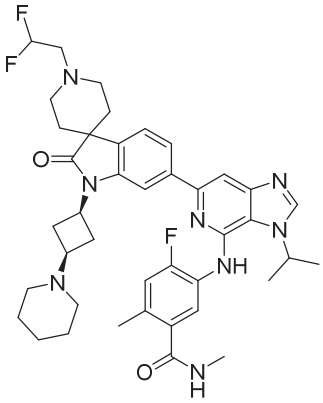
Estrutura	Exemplo #
	**39**
	**40**
	**41**
	**42**

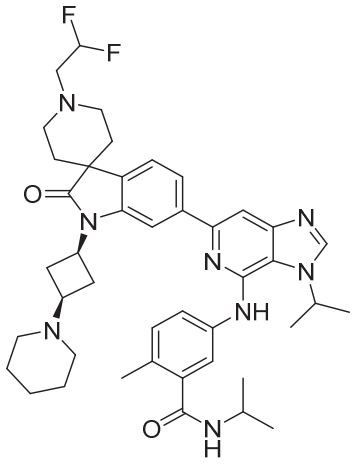
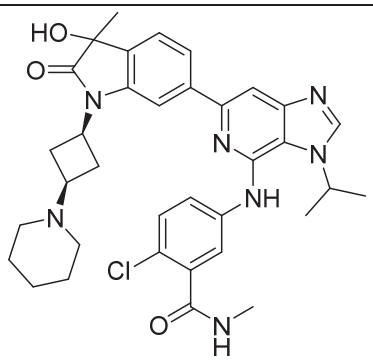
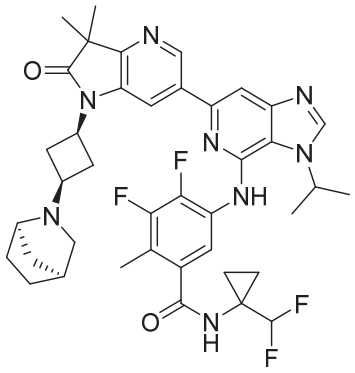
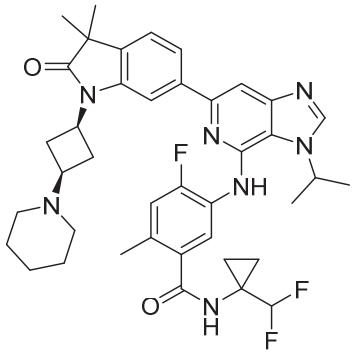
Estrutura	Exemplo #
	**43**
	**44**
	**45**
	**46**

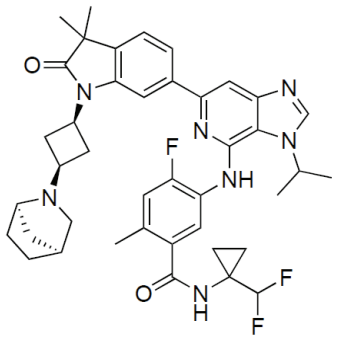
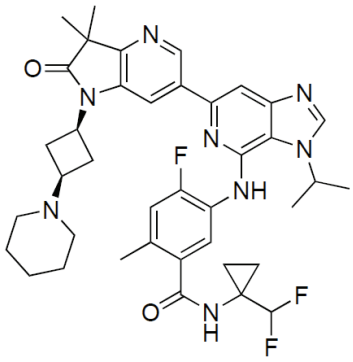
Estrutura	Exemplo #
	**47**
	**48**
	**49**
	**50**

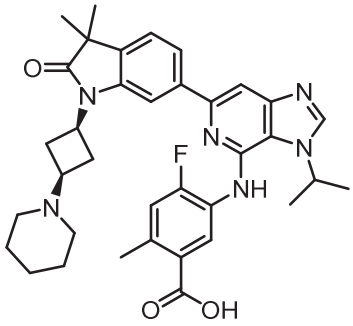
Estrutura	Exemplo #
	**51**
	**52**
	**53**
	**54**

Estrutura	Exemplo #
	**55**
	**56**
	**57**
	**58**

Estrutura	Exemplo #
	**58a** Uma mistura de dioxano e água foi usada como um solvente em vez de uma mistura de DME e água para preparar este composto
	**59** Na_2CO_3 foi usado como uma base em vez de Cs_2CO_3 para preparar este composto
	**60** Na_2CO_3 foi usado como uma base em vez de Cs_2CO_3 para preparar este composto
	**61** Na_2CO_3 foi usado como uma base em vez de Cs_2CO_3 para preparar este composto

Estrutura	Exemplo #
	**62** Na_2CO_3 foi usado como uma base em vez de Cs_2CO_3 para preparar este composto
	**63** Na_2CO_3 foi usado como uma base em vez de Cs_2CO_3 para preparar este composto
	**64** Na_2CO_3 foi usado como uma base em vez de Cs_2CO_3 para preparar este composto
	**65**

Estrutura	Exemplo #
	**66**
	**67**



[001196] Ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzoico foi usado em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida para preparar ácido 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzoico.

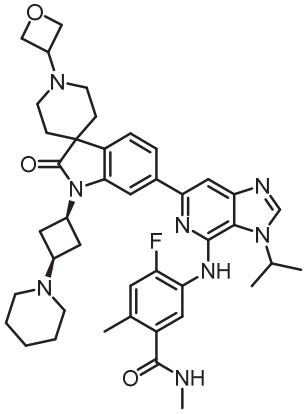
B. Preparação de 2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluorobenzamida

Exemplo 244

[001197] 2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-2-

oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida.

C. Preparação de 6-(4-((3-fluoropiridin-4-il)amino)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(4-hidróxi-3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-1'-(oxetan-3-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (**Exemplo 6**

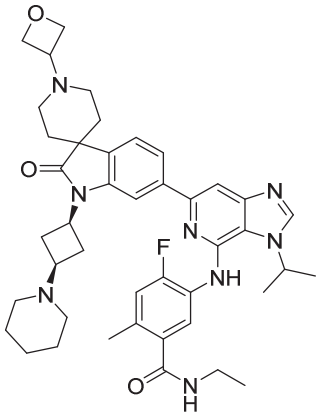
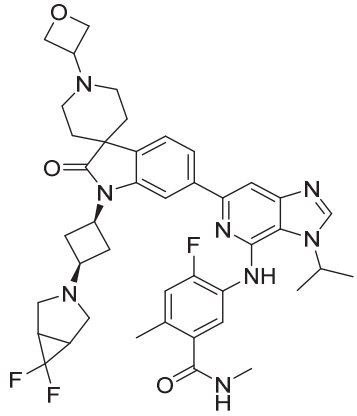


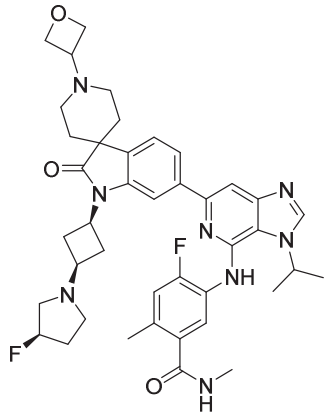
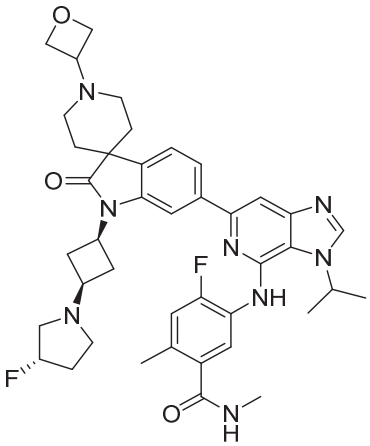
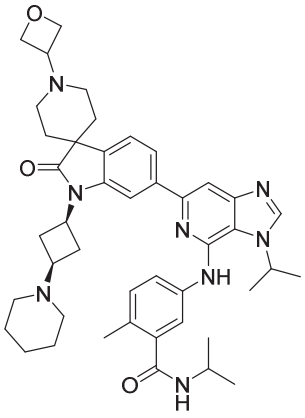
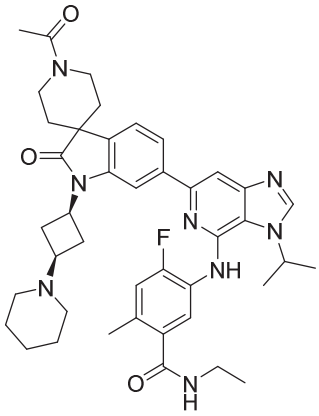
[001198] Em um frasconete de cintilação foram colocados 1'-(oxetan-3-il)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (78 mg, 0,15 mmols), 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-N,2-dimetilbenzamida (82 mg, 0,195 mmol, 1,3 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (17 mg, 0,015 mmol, 0,1 eq), em DME (0,6 mL) e Na_2CO_3 (0,3 mL, 0,6 mmol, 4,0 eq, 2,0 M em água). A mistura foi estimulada com nitrogênio e selada e foi agitada durante a noite a 100ºC. Em seguida, a mistura foi deixada resfriar para temperatura ambiente e extinta com K_2CO_3 a 1 M. A mistura foi extraída com DCM/MeOH, filtrada através de celite e concentrada. O material cru foi purificado em combiflash (12 g de coluna de ouro, DCM a 15% de MeOH em DCM a 50% a 100% de

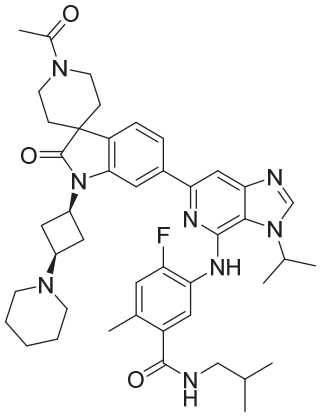
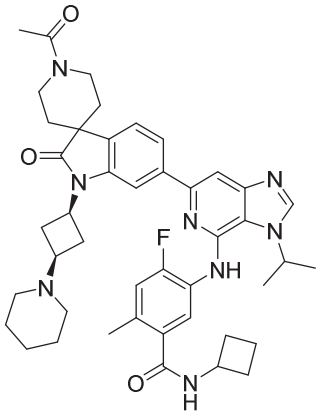
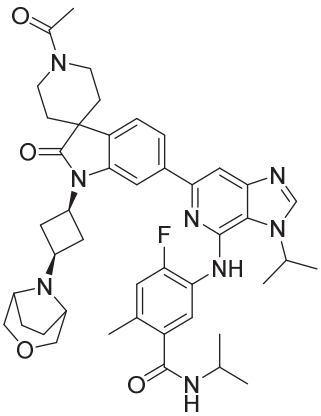
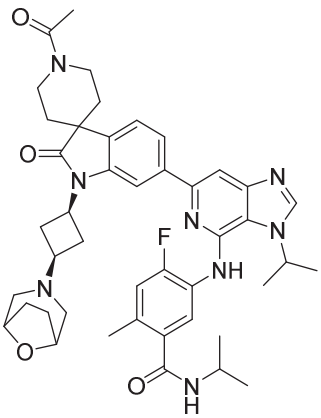
MeOH), em seguida, HPLC de fase reversa foi realizada para fornecer 6-(4-((3-fluoropiridin-4-il)amino)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(4-hidróxi-3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-1'-(oxetan-3-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona.

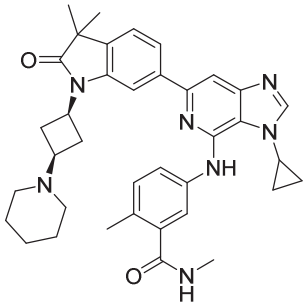
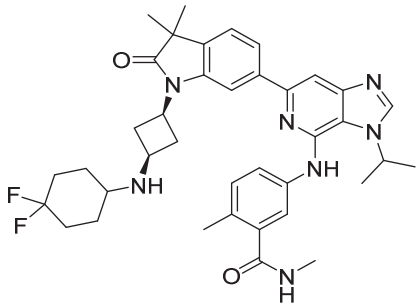
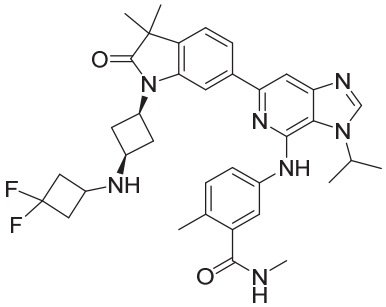
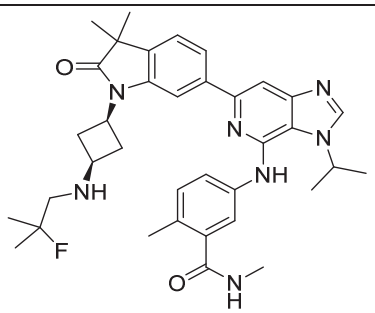
[001199] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar com as seguintes modificações:

- os compostos listados no Procedimento 3, 4, ou 5 foram usados em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-N,2-dimetilbenzamida
- os compostos listados no Procedimento 6 ou 12 foram usados em vez de 1'-(oxetan-3-il)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona:

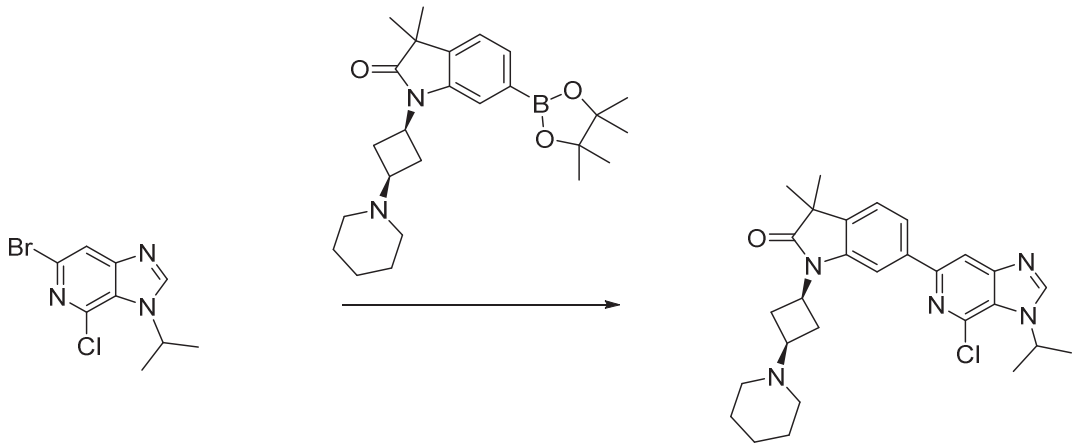
	Exemplo #
	**69**
	**70**

	Exemplo #
	**71**
	**72**
	**73**
	**74**

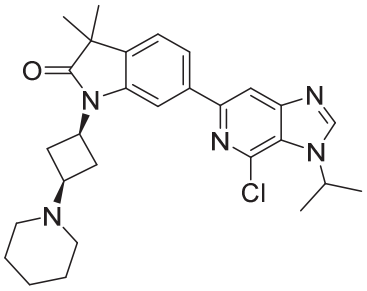
	Exemplo #
	**75**
	**76**
	**77**
	**78**

	Exemplo #
	**79**
	**80** Uma mistura de DMAc e água foi usada como um solvente e K_3PO_4 as uma base em vez de uma mistura de DME e água e Na_2CO_3, respectivamente, para preparar este composto
	**81** Uma mistura de DMAc e água foi usada como um solvente e K_3PO_4 como uma base em vez de uma mistura de DME e água e Na_2CO_3, respectivamente, para preparar este composto
	**82** Uma mistura de DMAc e água foi usada como um solvente e K_3PO_4 como uma base em vez de uma mistura de DME e água e Na_2CO_3, respectivamente, para preparar este composto

Procedimento 14: Preparação dos compostos de Fórmula (14) de acordo com o Esquema de Reação II



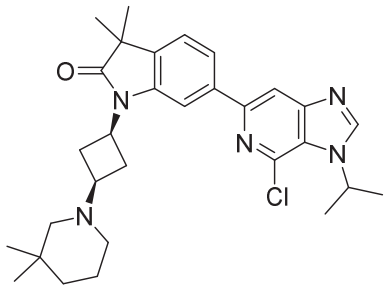
A. Preparação de 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona



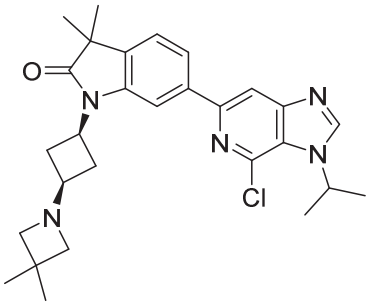
[001200] A uma solução de 3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (1,0 g, 0,305 mmols) em DME (100 ml) foram adicionados 6-bromo-4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina (0,97 g, 3,53 mmols), $Pd(PPh_3)_4$ (55 mg, 0,047 mmols) e Na_2CO_3 a 2M (1,77 ml, 3,53 mmols). A mistura resultante foi desgaseificada borbulhando gás de argônio durante 3 min e em seguida, o vaso de reação foi selado. Após aquecer a 90ºC durante 1h, a mistura de reação foi resfriada em seguida, diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada sobre Na_2SO_4, concentrada e purificada por cromatografia rápida (DCM/MeOH 50 %) para fornecer 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona.

[001201] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar com as seguintes modificações:

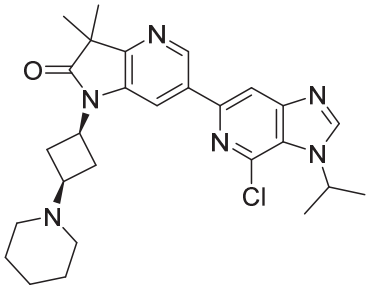
- os compostos listados no Procedimento 1 foram usados em vez de 6-bromo-4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina; e/ou
- os compostos listados no Procedimento 6, 7, 9, 11, ou 36 foram usadas em vez de 3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona; e/ou
- Cs_2CO_3 foi usado como uma base para os compostos indicados abaixo:



[001202] 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetilindolin-2-ona

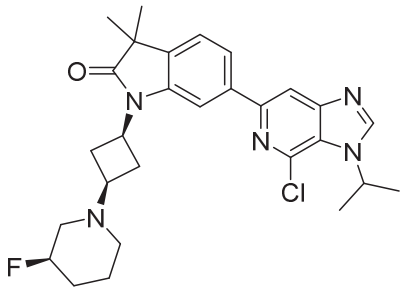


[001203] 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilazetidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetilindolin-2-ona

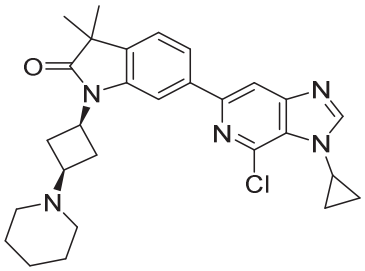


[001204] 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-

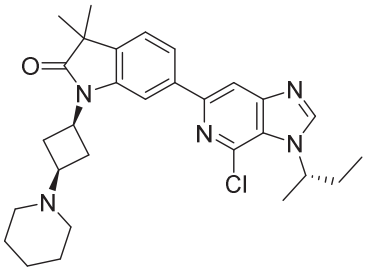
b]piridin-2-ona



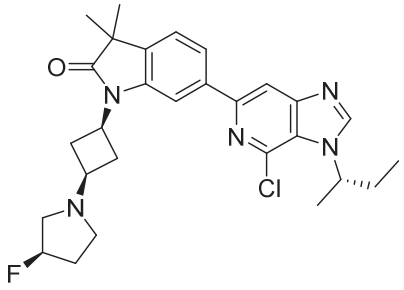
[001205] 6-(4-Cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetilindolin-2-ona



[001206] Cs_2CO_3 a 2M foi usado como uma base em vez de Na_2CO_3 a 2M para preparar 6-(4-cloro-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona

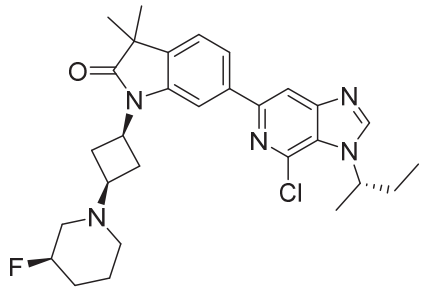


[001207] Cs_2CO_3 a 2M foi usado como uma base em vez de Na_2CO_3 a 2M para preparar 6-(3-((S)-sec-butil)-4-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-((1s,3R)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona

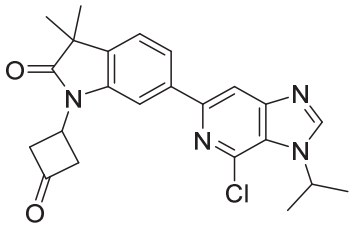


[001208] 6-(3-((S)-sec-butil)-4-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-

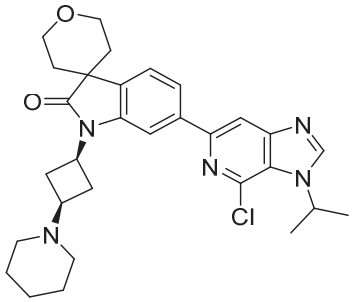
((1S,3R)-3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetilindolin-2-ona



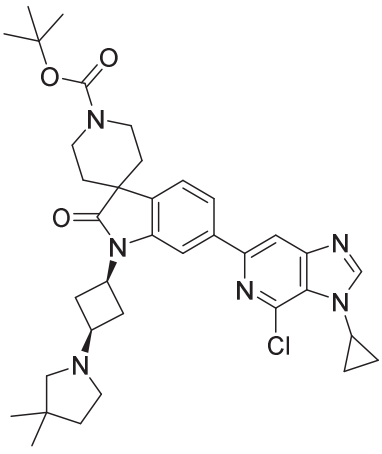
[001209] 6-(3-((S)-sec-Butil)-4-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1S,3R)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetilindolin-2-ona



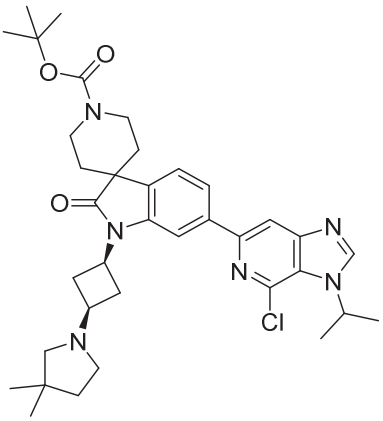
[001210] 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)indolin-2-ona



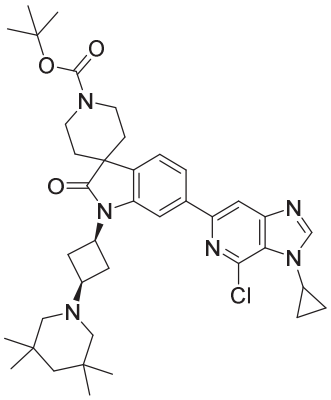
[001211] 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2',3',5',6'-tetra-hidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona



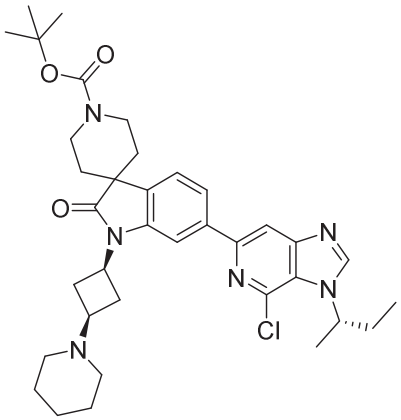
[001212] 6-(4-cloro-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



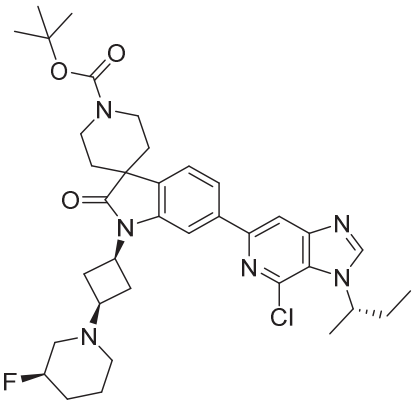
[001213] 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



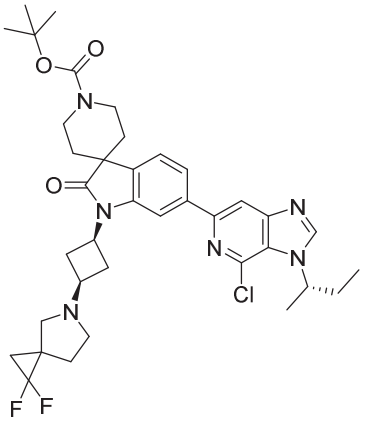
[001214] 6-(4-cloro-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(3,3,5,5-tetrametilpiperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



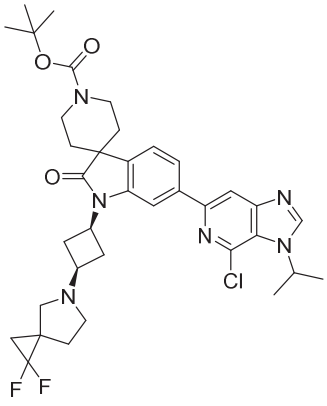
[001215] 6-(3-((S)-sec-butil)-4-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-2-oxo-1-((1s,3R)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



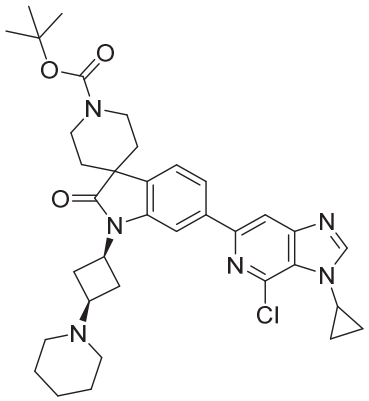
[001216] 6-(3-((S)-sec-butil)-4-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1S,3R)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



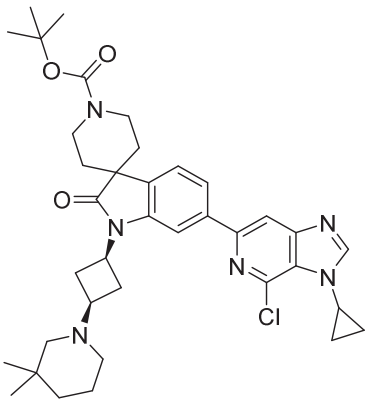
[001217] 6-(3-((S)-sec-butil)-4-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3R)-3-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



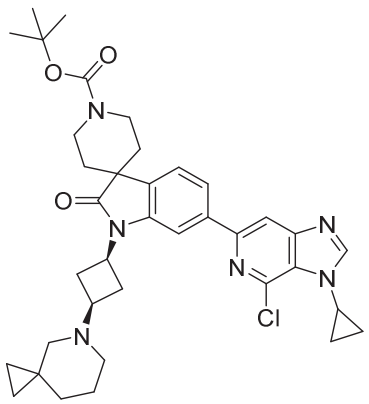
[001218] 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



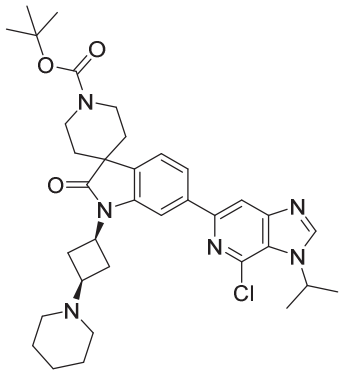
[001219] 6-(4-cloro-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



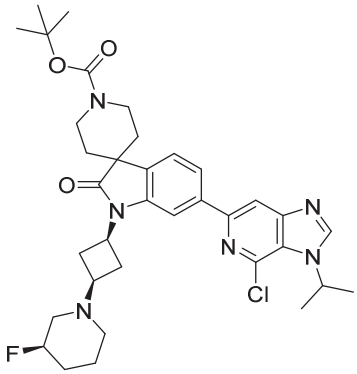
[001220] 6-(4-cloro-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



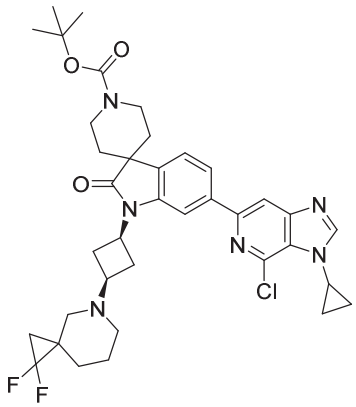
[001221] 1-((1s,3s)-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-6-(4-cloro-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



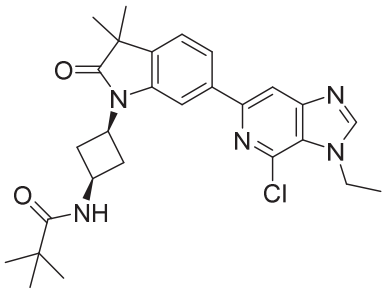
[001222] Cs_2CO_3 a 2M foi usado como uma base em vez de Na_2CO_3 a 2M para preparar 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



[001223] 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila

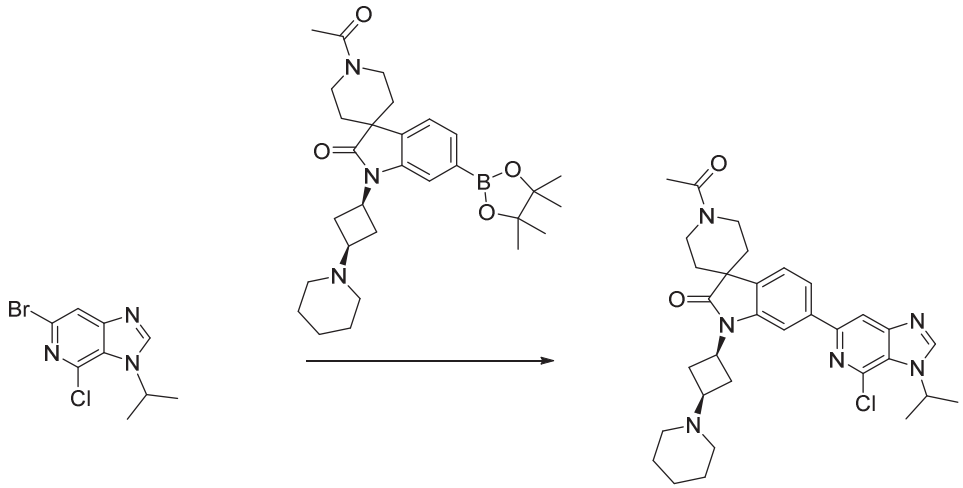


[001224] 6-(4-cloro-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila

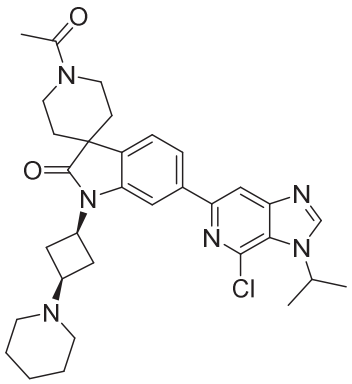


[001225] N-((1s,3s)-3-(3,3-dimetil-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-1-il)ciclobutil)pivalamida (síntese descrita no Procedimento 36) e 6-bromo-4-cloro-3-etil-3H-imidazo[4,5-c]piridina foram usadas em vez de 3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona e 6-bromo-4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina, respectivamente, para preparar N-((1s,3s)-3-(6-(4-cloro-3-etil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)ciclobutil)pivalamida

Procedimento 15: Preparação dos compostos de Fórmula (14) de acordo com o Esquema de Reação II



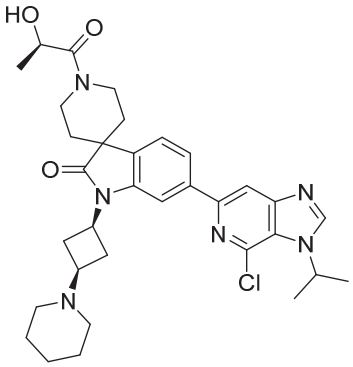
A. Preparação de 1'-acetil-6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



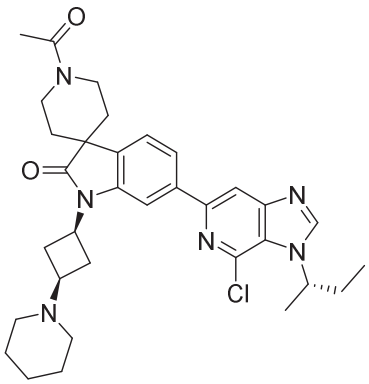
[001226] Em um frasco de base redonda foram colocados 1'-acetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (0,8 g, 1,6 mmols), 6-bromo-4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina (866 mg, 3,2 mmols), $Pd(PPh_3)_4$ (91 mg, 0,08 mmols) e carbonato de césio (668 mg, 6,3 mmols). A esta mistura foram adicionados DME (10 mL) e água (3 mL) e a mistura resultante foi aquecida para 120 °C durante 1 h sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida, ela foi diluída com EtOAc e água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e purificada por cromatografia de coluna (0-10% DCM/MeOH) para fornecer 1'-acetil-6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona.

[001227] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar com as seguintes modificações:

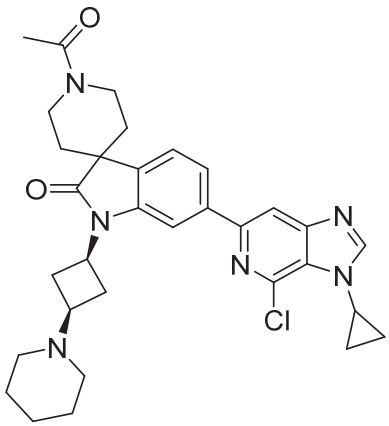
- os compostos listados no Procedimento 1 foram usados em vez de 6-bromo-4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina; e/ou
- os compostos listados no Procedimento 11, 12, ou 36 foram usadas em vez de 1'-acetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona:



[001228] 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1'-((R)-2-hidroxipropanoil)-1-((1s,3S)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

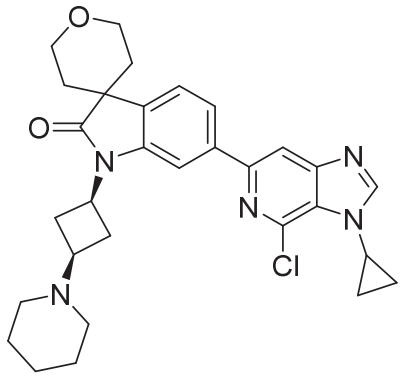


[001229] 1'-acetil-6-(3-((S)-sec-butil)-4-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3R)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

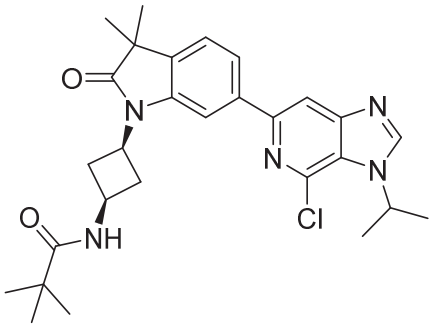


[001230] Na_2CO_3 como uma base em vez de Cs_2CO_3 foi usada para preparar 1'-acetil-6-(4-cloro-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-

1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

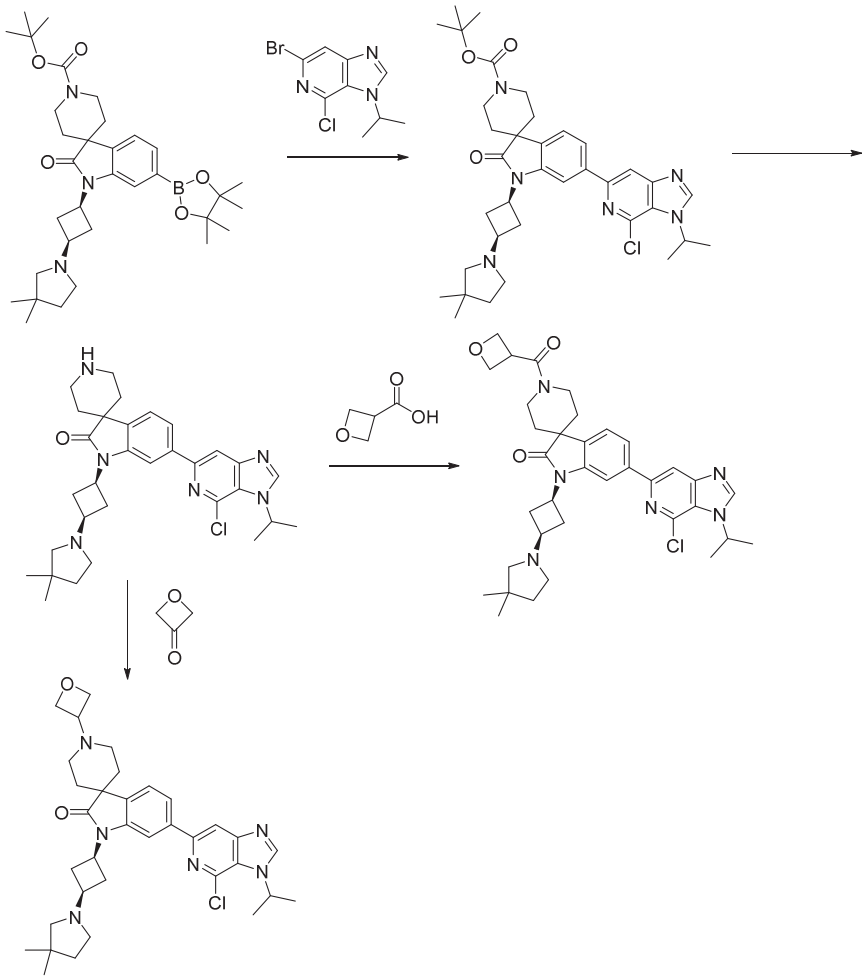


[001231] 6-(4-cloro-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2',3',5',6'-tetra-hidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona

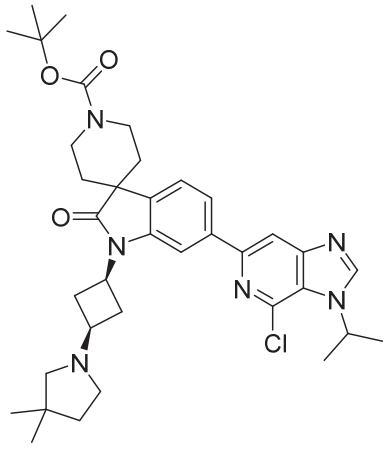


[001232] N-((1s,3s)-3-(6-(4-Cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)ciclobutil)pivalamida

Procedimento 16: Preparação dos compostos de Fórmula (I-B) de acordo com Esquemas de Reação II e IV



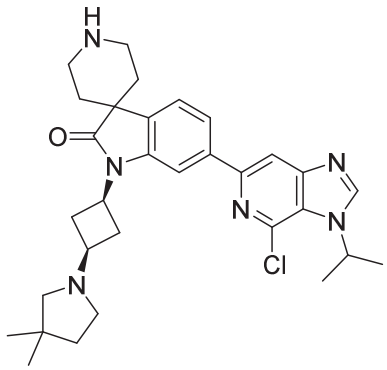
A. Preparação de 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



[001233] Um frasco foi carregado com 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-

butila (1,0 g, 1,7 mmols), 6-bromo-4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina (0,9 g, 3,4 mmols), $Pd(PPh_3)_4$ (0,2 g, 0,17 mmols) e carbonato de césio (2,0 g, 6,8 mmols). DME (10 mL) e água (3 mL) foram adicionados e a reação foi aquecida para 120 °C durante 1 h sob atmosfera de nitrogênio. A reação foi diluída com EtOAc e água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e purificada por cromatografia de coluna (100% de DCM a10% de MeOH/DCM) para fornecer 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila.

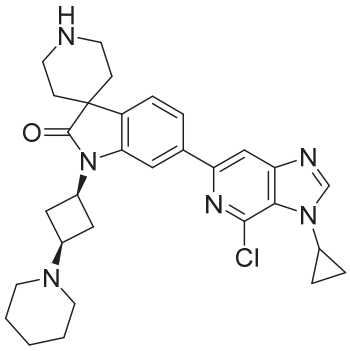
B. Preparação de 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



[001234] A uma suspensão de 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila (550 mg, 0,85 mmols) em diclorometano (5 mL) foi adicionado HCl a 4N em dioxano (1 mL). Após agitar em temperatura ambiente durante a noite, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona.

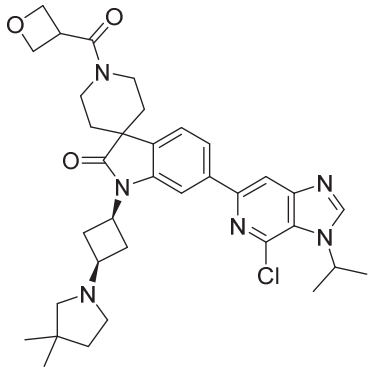
[001235] Os seguintes compostos foram preparados usando um

procedimento similar, exceto que os compostos listados no procedimento 14 foram usadas em vez de 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila:



[001236] 6-(4-cloro-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

C. Preparação de 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-1'-(oxetano-3-carbonil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

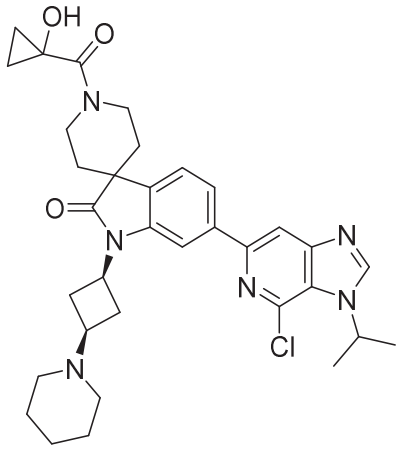


[001237] Em um frasco foram colocados 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (82 mg, 0,14 mmols), ácido oxetano-3-carboxílico (17 mg, 0,17 mmols) e DIPEA (0,70 ml, 0,12 mmols) em DMF (1 mL). A esta mistura foi adicionado HATU (80 mg, 0,21 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, em seguida, extinta com água e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura,

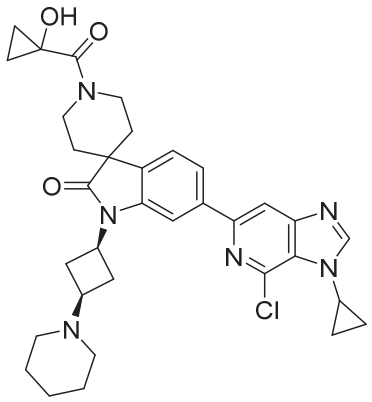
secadas (Na_2SO_4), concentradas e purificadas por HPLC de fase reversa para fornecer 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-1'-(oxetano-3-carbonil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona.

[001238] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar, exceto que:

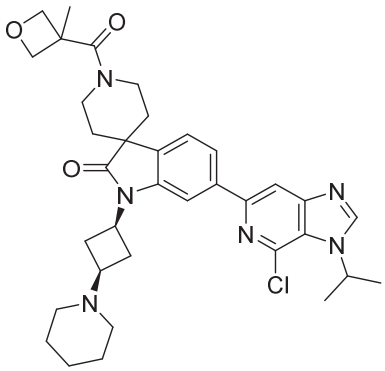
- os compostos listados no Procedimento 1 foram usados em vez de 6-bromo-4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina; e/ou
- os compostos listados no Procedimento 10 foram usados em vez de 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila; e/ou
- os ácidos carboxílicos indicadas abaixo foram usados em vez de ácido oxetano-3-carboxílico:



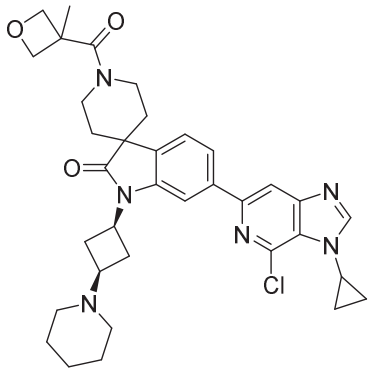
[001239] Ácido 1-hidroxiciclopropano-1-carboxílico foi usado para preparar 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1'-(1-hidroxiciclopropano-1-carbonil)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



[001240] Ácido 1-hidroxiciclopropano-1-carboxílico foi usado para preparar 6-(4-cloro-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1'-(1-hidroxiciclopropano-1-carbonil)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



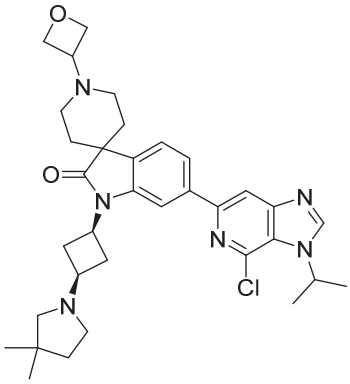
[001241] Ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico foi usado para preparar 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1'-(3-metiloxetano-3-carbonil)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



[001242] Ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico foi usado para preparar 6-(4-cloro-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1'-(3-metiloxetano-

3-carbonil)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

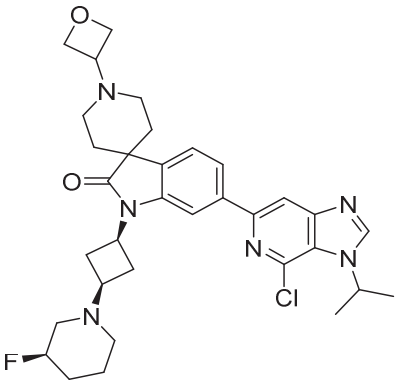
D. Preparação de 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-1'-(oxetan-3-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



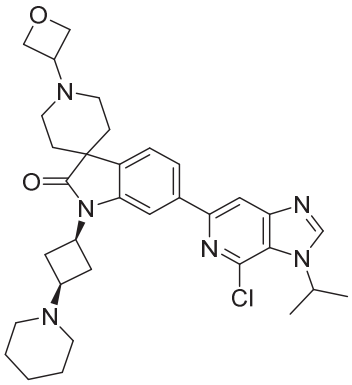
[001243] A um frasco carregado com 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (460 mg, 0,84 mmols) e 3-oxetanona (182 mg, 2,5 mmols) em metanol (3 mL) foi adicionado cloreto de zinco (172 mg, 1,3 mmols) seguido por cianoboro-hidreto de sódio (159 mg, 2,5 mmols). A mistura foi selada e aquecida para 40°C, agitada durante 2 h., resfriada e em seguida, extinta com bicarbonato de sódio aquoso saturado. A camada aquosa foi extraída três vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secada sobre sulfato de sódio, filtradas, concentradas sob vácuo e purificadas por HPLC de fase reversa para fornecer 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-1'-(oxetan-3-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona.

[001244] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar com as seguintes modificações:

- os compostos listados no Procedimento 9 foram usados em vez de 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila:

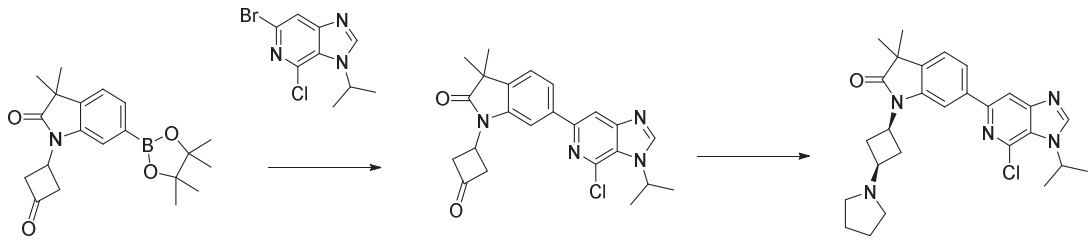


[001245] 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-1'-(oxetan-3-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

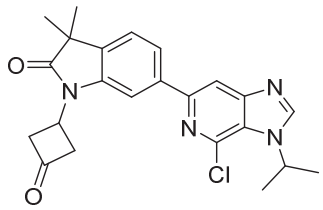


[001246] 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1'-(oxetan-3-il)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

Procedimento 17: Preparação dos compostos de Fórmula (22) de acordo com o Esquema de Reação V

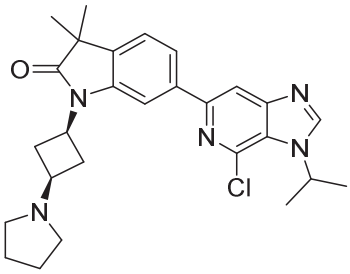


A. Preparação de 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)indolin-2-ona



[001247] A uma solução de 6-bromo-4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina (2 g, 7,29 mmols) em DME (30 ml) foram adicionados $Pd(PPh_3)_4$ (589 mg, 0,51 mmols), 2M Na_2CO_3 (18,2 ml, 36 mmols) e 3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (3,1 g, 8,74 mmols). A suspensão resultante foi desgaseificada borbulhando através de gás de Ar (2 min), selada, em seguida, aquecida para 90 °C durante 4 h. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente em seguida, diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada sobre Na_2SO_4, concentradas e purificadas por cromatografia rápida (Hex/EtOAc) para fornecer 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)indolin-2-ona.

B. Preparação de 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(pirrolidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona

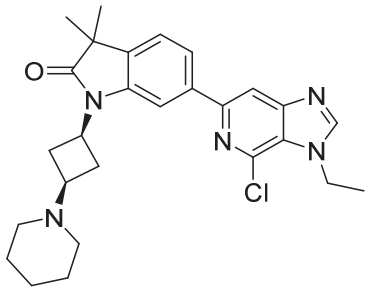


[001248] A uma solução em agitação de 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)indolin-2-ona (200 mg, 0,47 mmols) em DCE (5 ml) foram adicionados pirrolidina (67 mg, 0,95 mmols), $Na(OAc)_3BH$ (150 mg, 0,79 mmols) e AcOH (0,081 ml, 1,42 mmols) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada durante 2 h em seguida, extinta com $NaHCO_3$ satd. e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4, em seguida, concentradas e purificadas por cromatografia

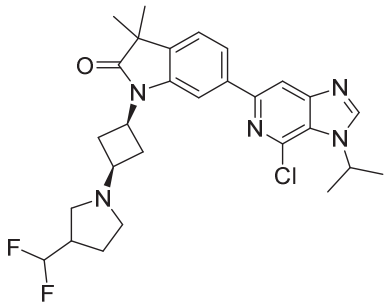
rápida (Hexanos/EtOAc) para fornecer 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(pirrolidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona.

[001249] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar com as seguintes modificações:

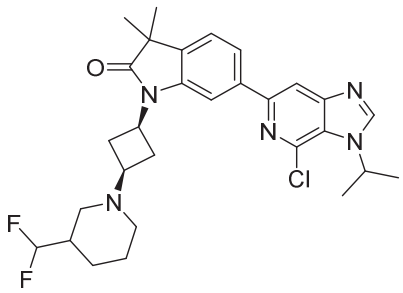
- as aminas indicadas abaixo foram usadas em vez de pirrolidina; e/ou
- os compostos listados no Procedimento 1 foram usados em vez de 6-bromo-4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina:



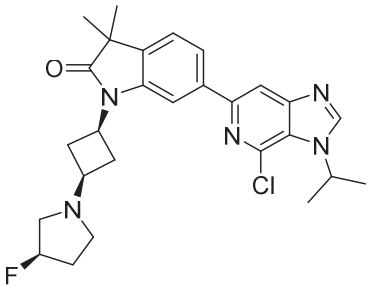
[001250] Piperidina foi usada para preparar 6-(4-cloro-3-etil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona



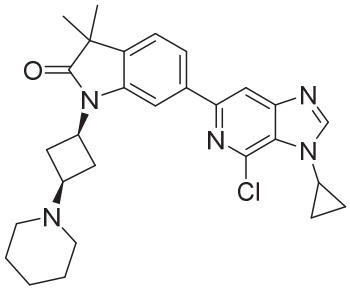
[001251] 3-(Difluorometil)pirrolidina foi usada para preparar 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(3-(difluorometil)pirrolidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetilindolin-2-ona



[001252] 3-(Difluorometil)piperidina foi usada para preparar 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(3-(difluorometil)piperidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetilindolin-2-ona

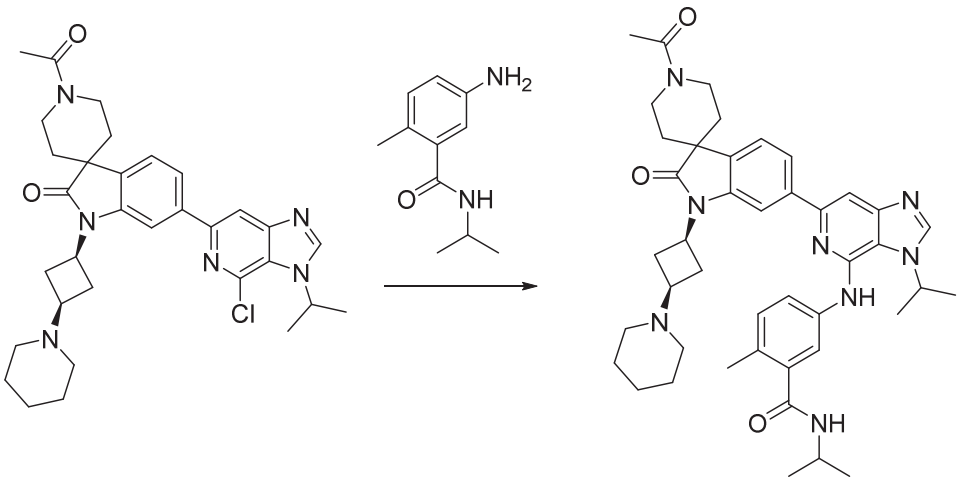


[001253] (R)-3-Fluoropirrolidina foi usada para preparar 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetilindolin-2-ona

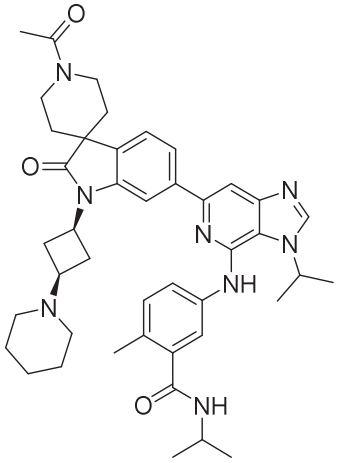


[001254] Piperidina foi usada para preparar 6-(4-cloro-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona

Procedimento 18: Preparação dos compostos de Fórmula I de acordo com o Esquema de Reação II



A. Preparação de 5-((6-(1'-acetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-isopropil-2-metilbenzamida (**Exemplo 83**)

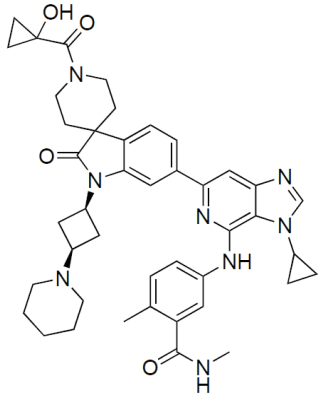


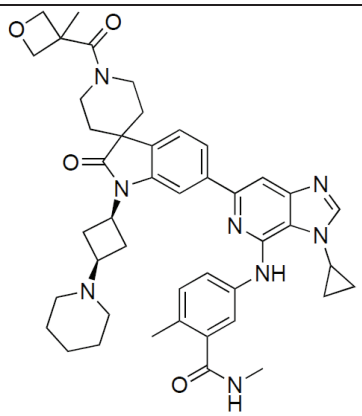
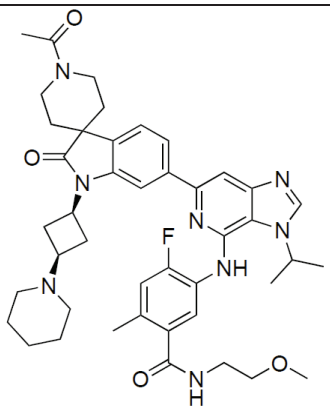
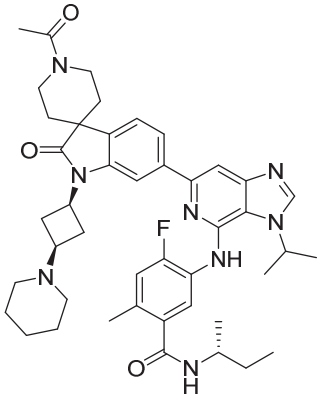
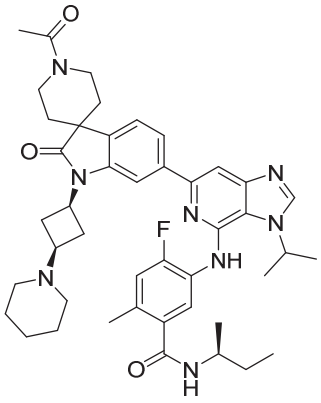
[001255] Em um frasconete de reação de micro-ondas de 40 mL foram colocadas 1'-acetil-6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (880 mg, 1,53 mmols), 5-amino-N-isopropil-2-metilbenzamida (588,33 mg, 3,06 mmols), $Pd_2(dba)_3$ (98,08 mg, 0,11 mmols), Xanthphos (110,25 mg, 0,21 mmols) e Cs_2CO_3 (1995,15 mg, 6,12 mmols) em dioxano (6 ml). A mistura foi sonicada e desagaseificada durante 15 seg, colocada no reator de micro-ondas e aquecida a 150°C durante 1 h. Em seguida, a mistura foi purificada por cromatografia rápida (100% de DCM a 80% de MeOH em DCM)

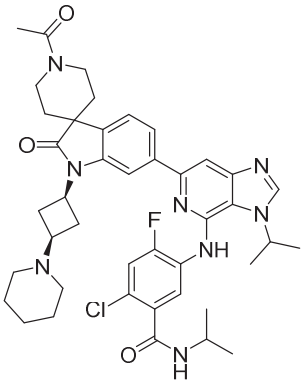
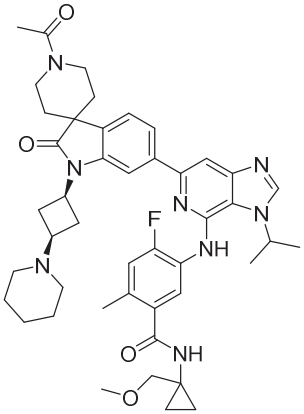
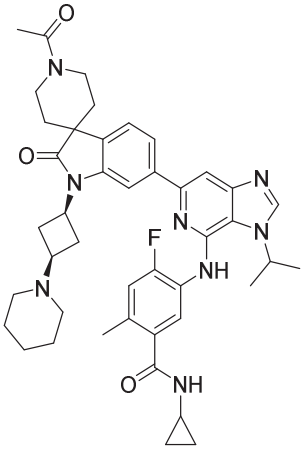
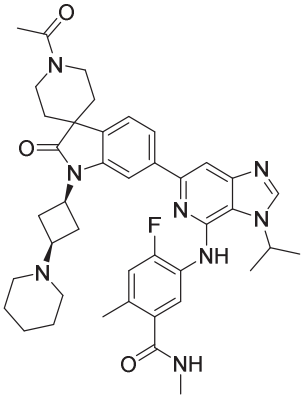
seguida por cromatografia de fase reversa para fornecer 5-((6-(1'-acetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-isopropil-2-metilbenzamida.

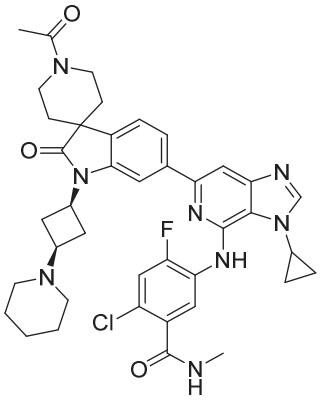
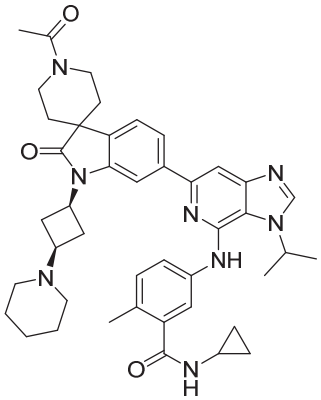
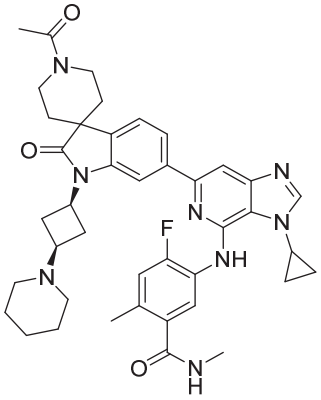
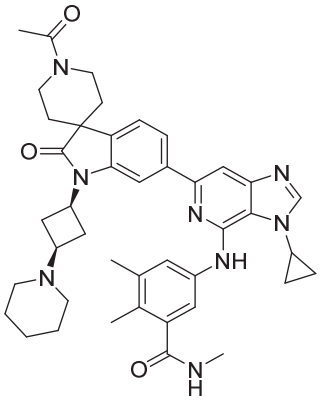
[001256] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar com as seguintes modificações:

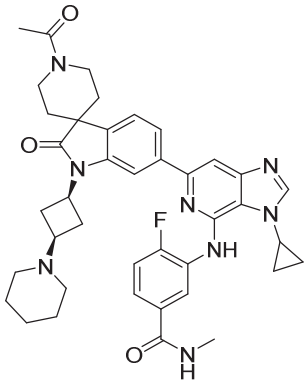
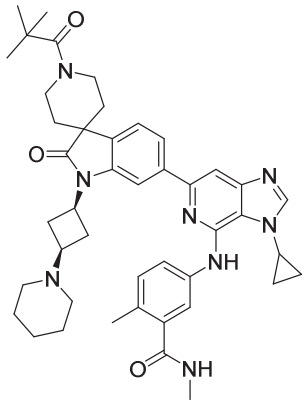
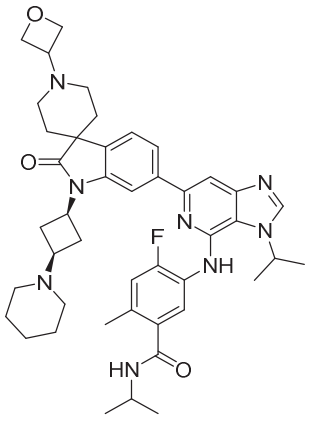
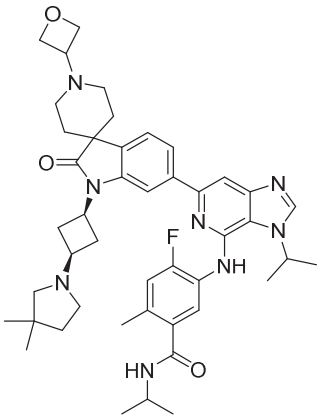
- os compostos listados no Procedimento 14, 15, 16, 17, ou 37 foram usadas em vez de 1'-acetil-6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona; e/ou
- As benzamidas opcionalmente substituídas, que são comercialmente disponíveis, tais como 5-amino-N,2-dimetilbenzamida, 5-amino-4-fluoro-N,2-dimetilbenzamida, 5-amino-2-cloro-N-metilbenzamida e 5-amino-2-cloro-N-isopropilbenzamida, ou podem ser preparados pelos métodos conhecidos na técnica, tais como os compostos listados no Procedimento 27 foram usados em vez de 5-amino-N-isopropil-2-metilbenzamida:

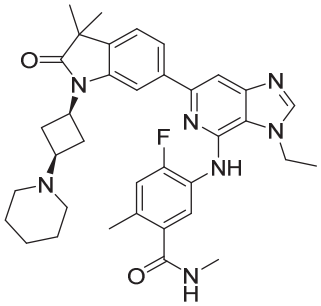
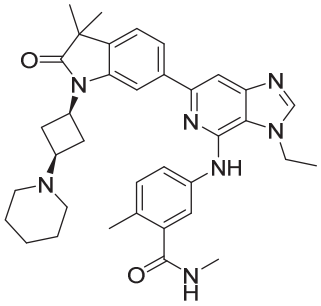
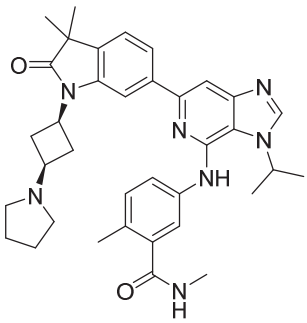
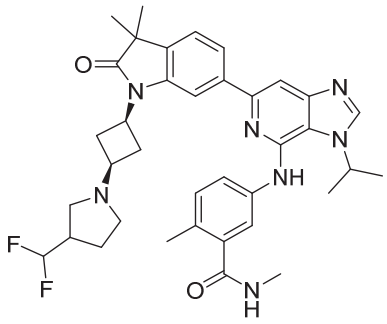
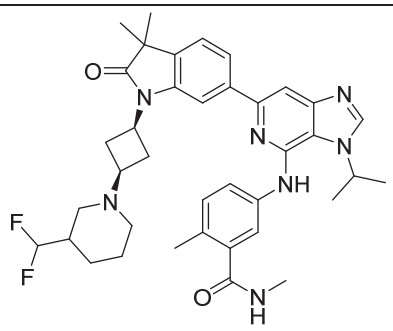
Estrutura	Exemplo #
	**84**

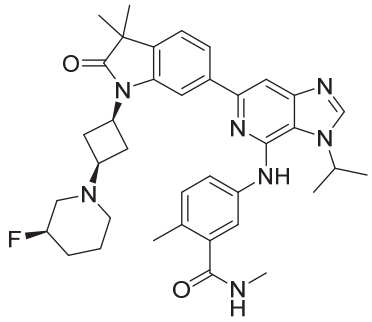
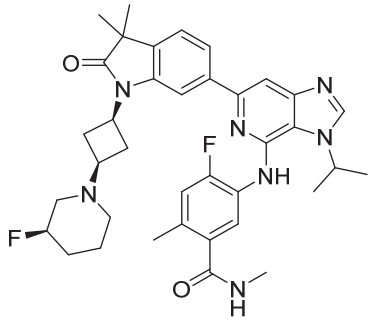
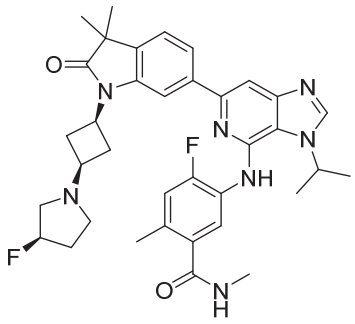
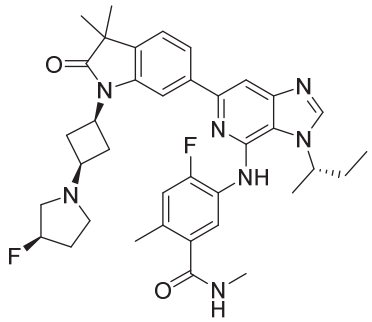
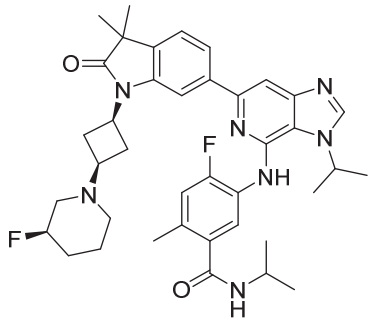
Estrutura	Exemplo #
	**85**
	**86**
	**87**
	**88**

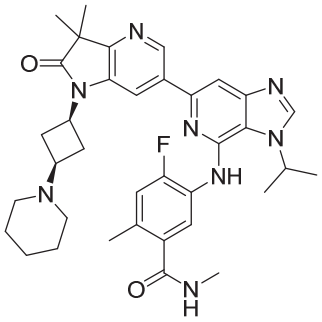
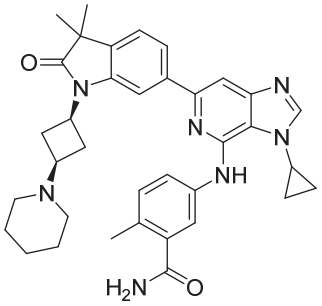
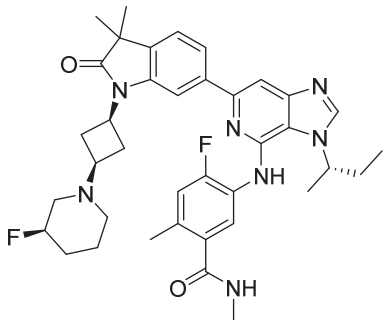
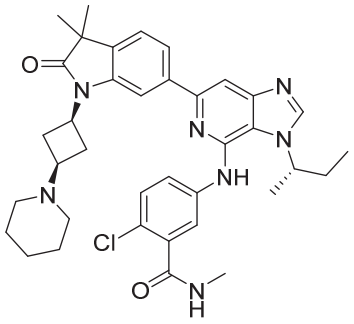
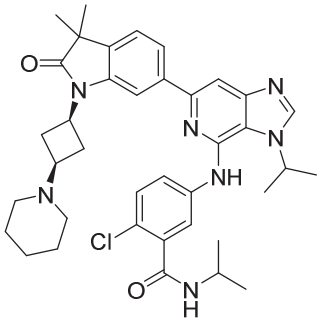
Estrutura	Exemplo #
	**89**
	**90**
	**91**
	**92**

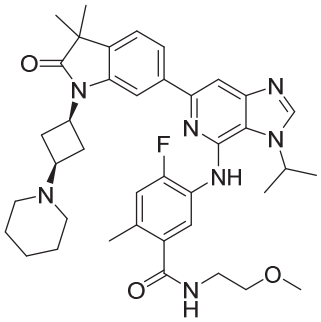
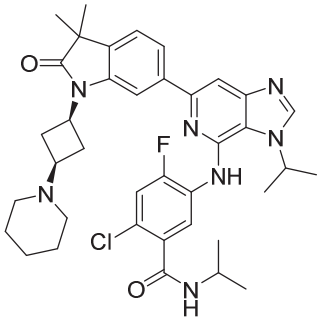
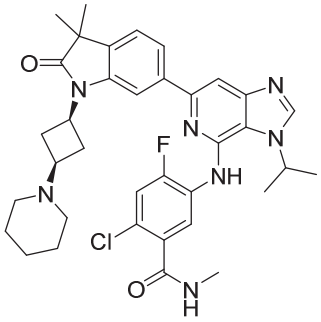
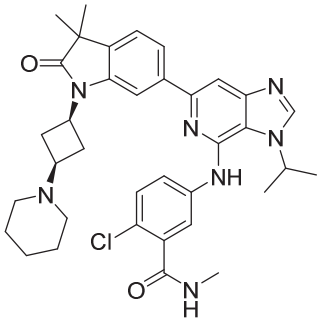
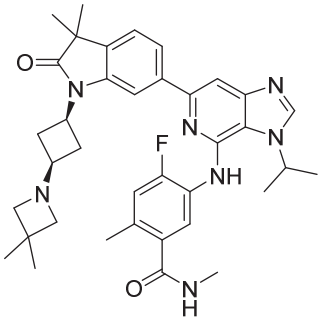
Estrutura	Exemplo #
	**93**
	**94**
	**95**
	**96**

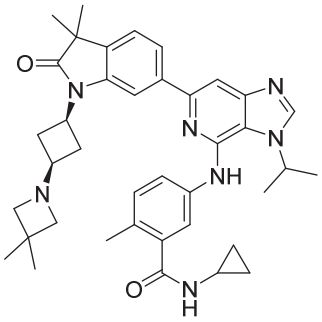
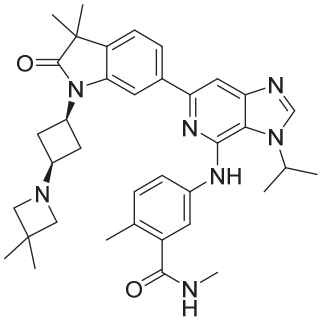
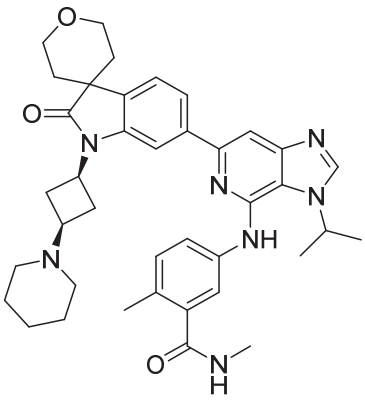
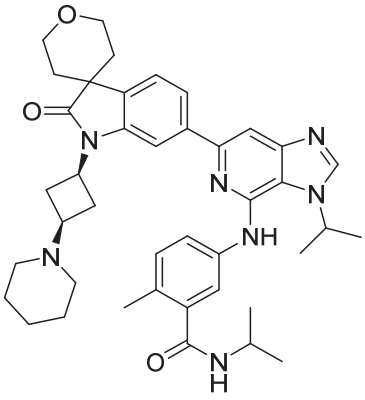
Estrutura	Exemplo #
	**97**
	**98**
	**99**
	**100**

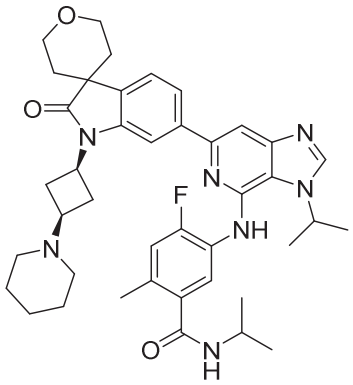
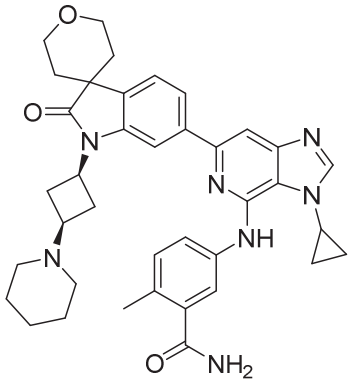
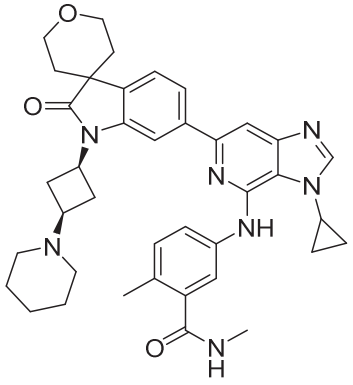
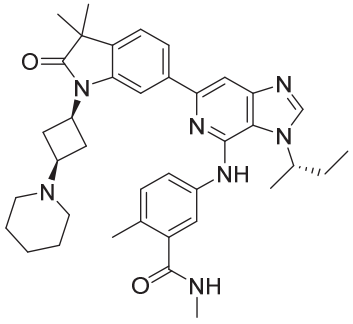
Estrutura	Exemplo #
	**101**
	**102**
	**103**
	**104**
	**105**

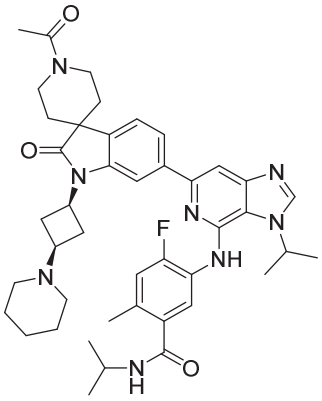
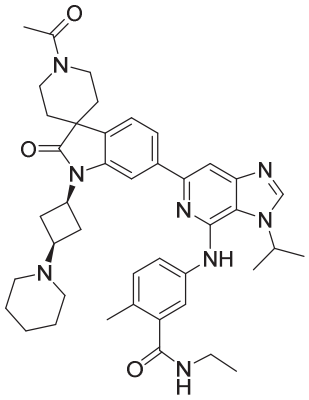
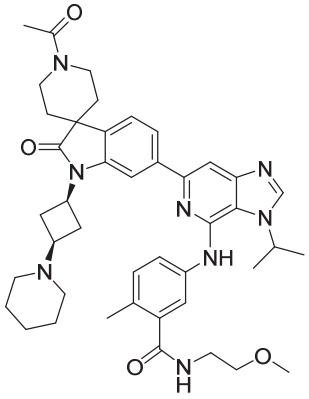
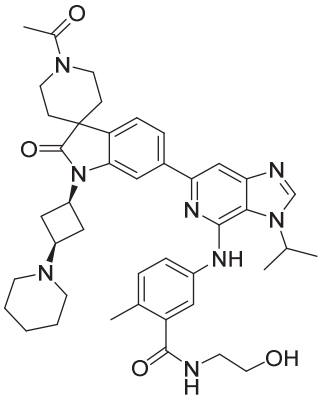
Estrutura	Exemplo #
	**106**
	**107**
	**108**
	**109**
	**110**

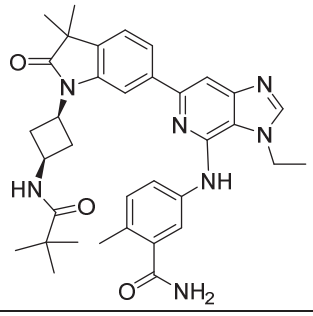
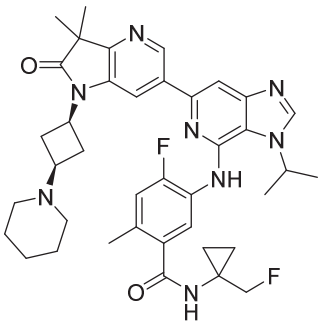
Estrutura	Exemplo #
	**111**
	**112**
	**113**
	**114**
	**115**

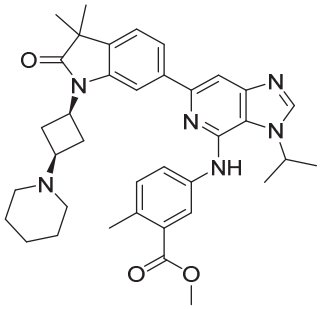
Estrutura	Exemplo #
	**116**
	**117**
	**118**
	**119**
	**120**

Estrutura	Exemplo #
	**121**
	**122**
	**123**
	**124**

Estrutura	Exemplo #
	**125**
	**126**
	**127**
	**128**

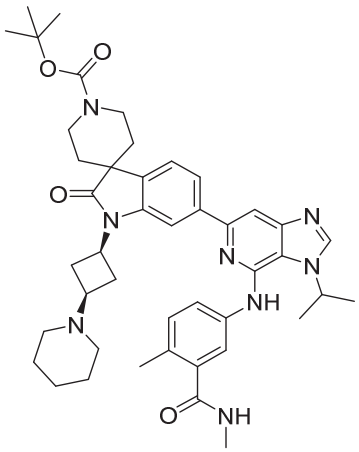
Estrutura	Exemplo #
	**129**
	**130**
	**131**
	**132**

Estrutura	Exemplo #
	**133**
	**134**



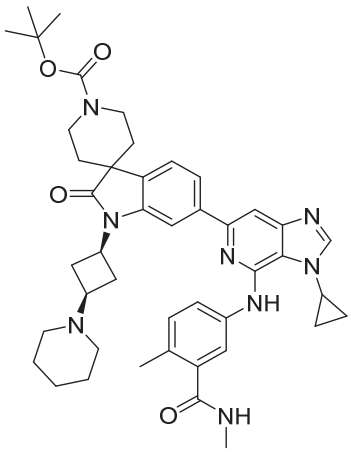
[001257] 5-amino-2-metilbenzoato de metila e 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona foram usadas em vez de 5-amino-N-isopropil-2-metilbenzamida e 1'-acetil-6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona, respectivamente, para preparar 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metila

B. Preparação de 6-(3-isopropil-4-((4-metil-3-(metilcarbamoil)fenil)amino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila

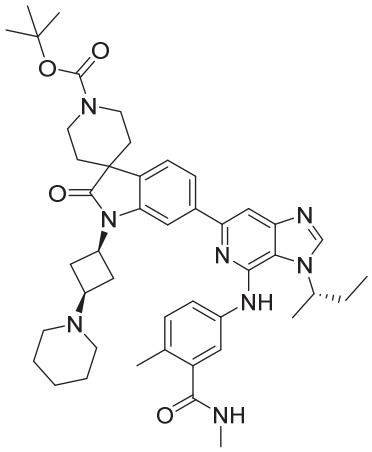


[001258] A uma solução de 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila (0,7 g, 1,1 mmols) em dioxano (9 ml) foram adicionados 5-amino-N,2-dimetilbenzamida (0,91 g, 5,5 mmols), $Pd_2(dba)_3$ (0,11 g, 0,11 mmols), Xanthphos (0,13 g, 0,22 mmols) e Cs_2CO_3 (1,8 g, 5,5 mmols). A mistura resultante foi desgaseificada borbulhando gás de nitrogênio durante alguns minutos e em seguida, o vaso de reação foi selado. Após aquecer durante 30 minutos a 150°C no micro-ondas, a mistura de reação foi filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em sílica (100% de DCM a 50% de MeOH em DCM) para fornecer 6-(3-isopropil-4-((4-metil-3-(metilcarbamoil)fenil)amino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila.

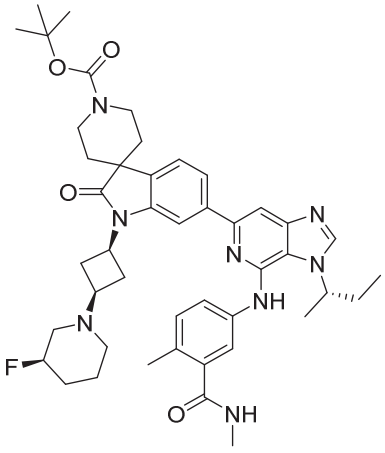
[001259] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar, exceto que os compostos listados no Procedimento 14 foram usados em vez de 6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila:



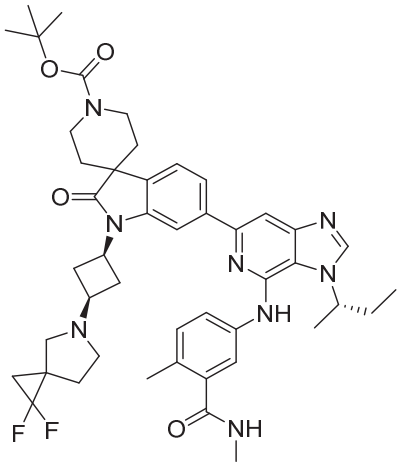
[001260] 6-(3-ciclopropil-4-((4-metil-3-(metilcarbamoil)fenil)amino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



[001261] 6-(3-((S)-sec-butil)-4-((4-metil-3-(metilcarbamoil)fenil)amino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-2-oxo-1-((1s,3R)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila

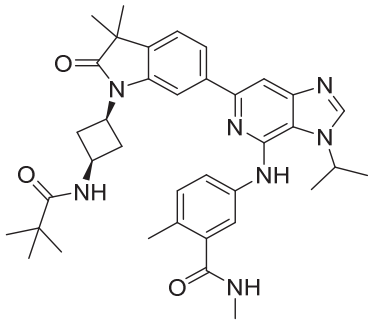


[001262] 6-(3-((S)-sec-butil)-4-((4-metil-3-(metilcarbamoil)fenil)amino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1S,3R)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



[001263] 6-(3-((S)-sec-butil)-4-((4-metil-3-(metilcarbamoil)fenil)amino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3R)-3-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila

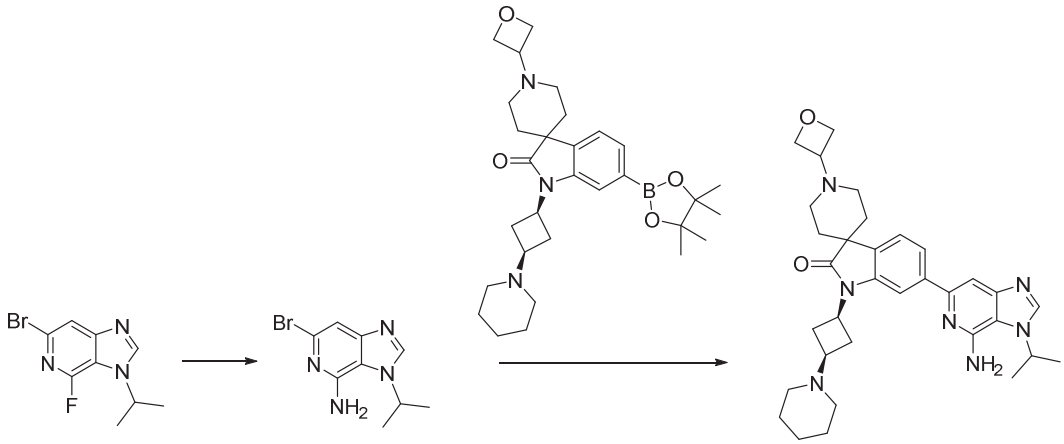
C. Preparação de 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-pivalamidociclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida (**Exemplo 135**)



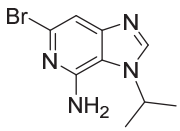
[001264] Em um frasconete de micro-ondas foram colocados N-((1s,3s)-3-(6-(4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)ciclobutil)pivalamida (83 mg, 0,5 mmols), 5-amino-N,2-dimetilbenzamida (103 mg, 0,2 mmols), aduzido de bRuPhos Pd G1 Metil t-Butil éter de Adduct (10 mg, 0,01 mmols) e Cs2CO3 (130 mg, 0,41 mmols) em dioxano (2 mL). A mistura foi

desgaseificada com nitrogen, colocada no reator de micro-ondas e aquecida a 150 ºC durante 1 h. Em seguida, ela foi purificada por cromatografia rápida (100% de EtOAc to 60% de MeOH em EtOAc) para fornecer 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-pivalamidociclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida.

Procedimento 19: Preparação dos compostos de Fórmula (16) de acordo com o Esquema de Reação III

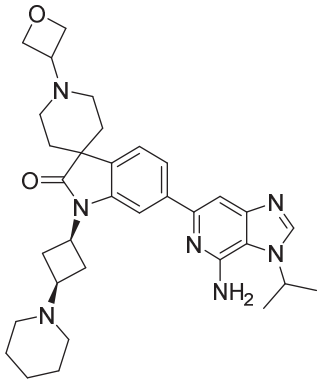


A. Preparação de 6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina



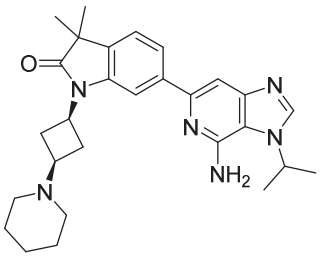
[001265] Um vaso de pressão de 500 mL equipado com uma barra de agitação magnética foi carregado com 6-bromo-4-fluoro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina (10,0 g, 38,8 mmols) seguida por N-metilpirrolidona (100 mL). A solução resultante foi tratada com soluçao de hidróxido de amônio (28% de NH_3, 54 mL, 390,0 mmols). O vaso foi selado e a mistura agitada a 80°C em um bloco de aquecimento durante 48 h. A mistura de reação foi em seguida, resfriada para temperatura ambiente e cuidadosamente vertida em água (900 mL). A mistura foi também resfriada em um banho de gelo com agitação e em seguida, a mistura foi filtradas para fornecer 6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina.

B. Preparação de 6-(4-amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1'-(oxetan-3-il)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona

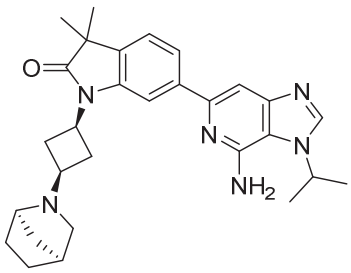


[001266] Uma suspensão de 1'-(oxetan-3-il)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (736 mg, 1,41 mmols), 6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (300 mg, 1,18 mmols) e tetracis(trifenilfosfina)paládio (136 mg, 118 umol) em 1:1 de DMF/DME (12 mL) foi tratada com Na_2CO_3 aquoso a 2 M (4,1 mL, 8,2 mmols). A mistura foi borrifada com N_2 durante 1 min, em seguida, selada e agitada vigorosamente a 120°C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com água e extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo e purificadas por meio de cromatografia rápida em sílica-gel com eluição de gradiente (0 a 100% de EtOAc/hexanos seguida por 0 a 100% de de MeOH/DCM) para fornecer 6-(4-amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1'-(oxetan-3-il)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona.

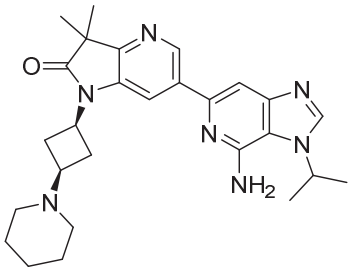
[001267] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar, exceto que os compostos listados no Procedimento 6, 7, 8, 9, 12, ou 35 foram usadas em vez de 1'-(oxetan-3-il)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona:



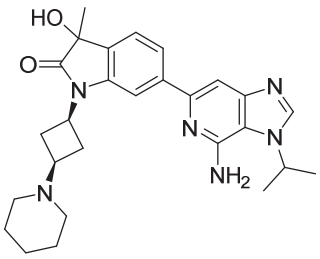
[001268] 6-(4-amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona



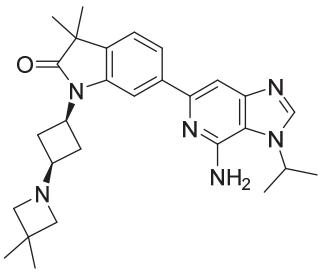
[001269] 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-Azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)ciclobutil)-6-(4-amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona



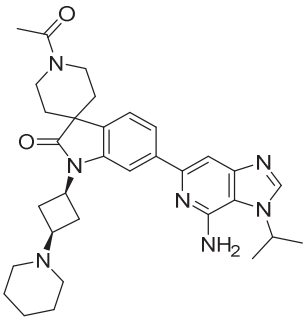
[001270] 6-(4-amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



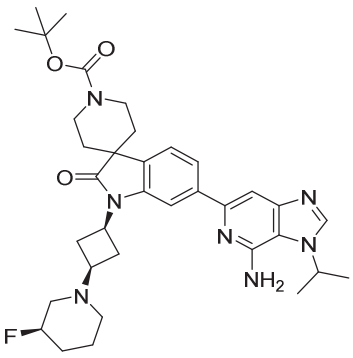
[001271] 6-(4-amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3-hidróxi-3-metil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona



[001272] 6-(4-amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilazetidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetilindolin-2-ona

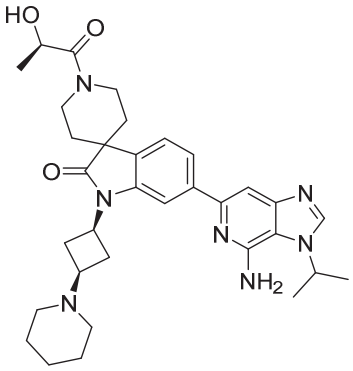


[001273] 1'-acetil-6-(4-amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



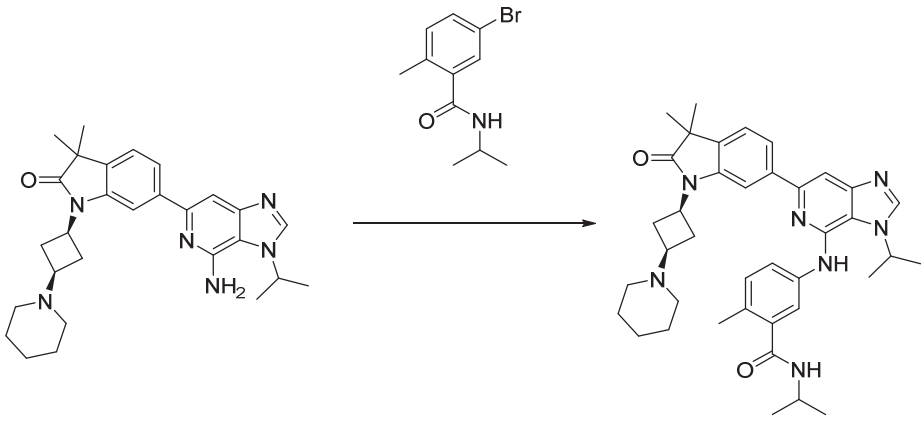
[001274] 6-(4-amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila

C. Preparação de 6-(4-amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1'-((R)-2-hidroxipropanoil)-1-((1s,3S)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



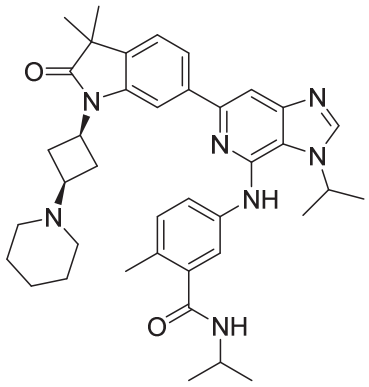
[001275] Em um frasconete de micro-ondas foram colocados 1'-((R)-2-hidroxipropanoil)-1-((1s,3S)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (130 mg, 0,242 mmols), 6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (62 mg, 0,242 mmols), paládio tetracis (28 mg, 0,024 mmols) e carbonato de césio (154 mg, 0,726 mmols) em DMAc (2 mL) e água (0,4 mL). A mistura foi desgaseificada com N_2, selada e aquecida para 90°C durante 2 h., dividida entre EtOAc e água e em seguida, extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, concentradas em vácuo e purificadas por cromatografia rápida (DCM/MeOH/NEt_3) para fornecer 6-(4-amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1'-((R)-2-hidroxipropanoil)-1-((1s,3S)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona.

Procedimento 20: Preparação dos compostos de Fórmula I de acordo com o Esquema de Reação III



A. Preparação de 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-

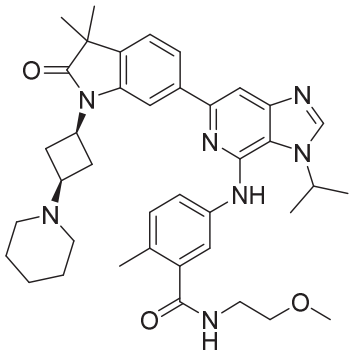
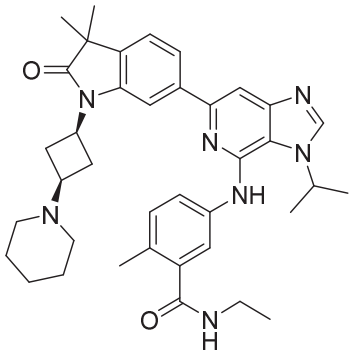
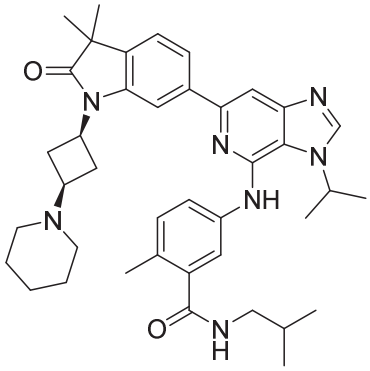
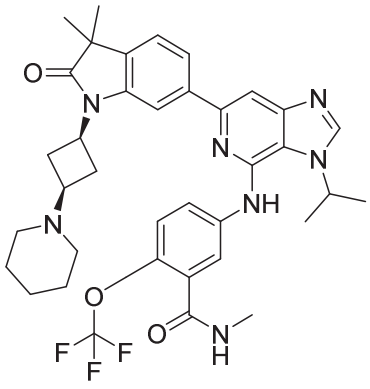
N-isopropil-2-metilbenzamida (**Exemplo 136**)

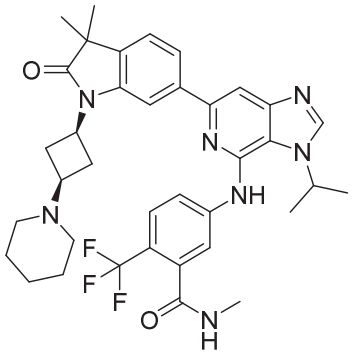
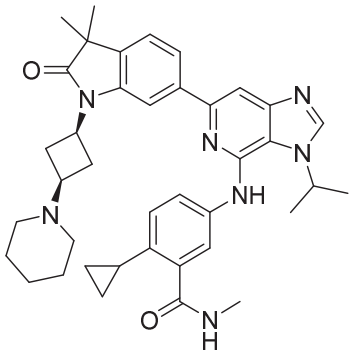
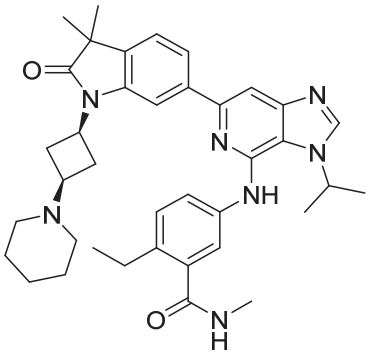
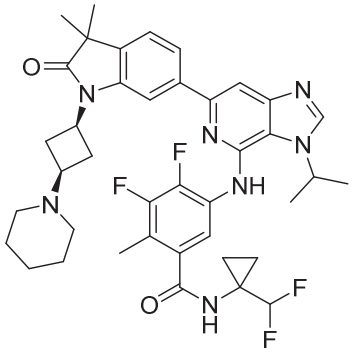


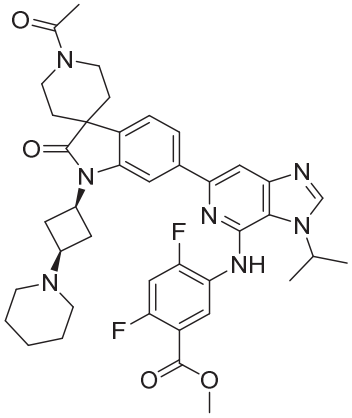
[001276] A uma mistura de 5-bromo-N-isopropil-2-metilbenzamida (44 mg, 0,171 mmols), 6-(4-amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona (80 mg, 0,114 mmols), $Pd_2(dba)_3$ (11 mg, 0,011 mmols), Xantphos (13 mg, 0,023 mmols) e Cs_2CO_3 (186 mg, 0,571 mmols) foi adicionado dioxano recentemente desgaseificado. A mistura de reação foi aquecida para 90ºC e agitada durante a noite. A reação foi subsequentemente diluída com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em sílica (0 a 80% de MeOH/DCM com 0,5% de NEt_3) e HPLC (0 a 75% de ACN/H_2O) para fornecer 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-isopropil-2-metilbenzamida.

[001277] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar com as seguintes modificações:

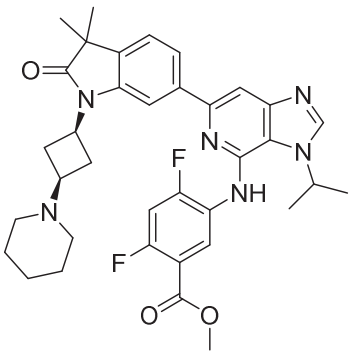
- os compostos listados no Procedimento 19 foram usados em vez de 6-(4-amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona; e/ou
- as benzamidas listadas sob o Procedimento 28, foram usadas em vez de 5-bromo-N-isopropil-2-metilbenzamida:

Estrutura	Exemplo #
	**137**
	**138**
	**139**
	**140**

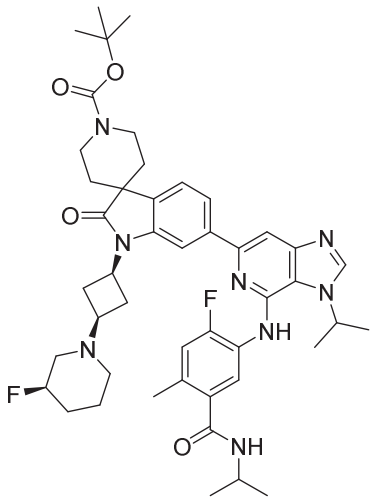
Estrutura	Exemplo #
	**141**
	**142**
	**143**
	**144**



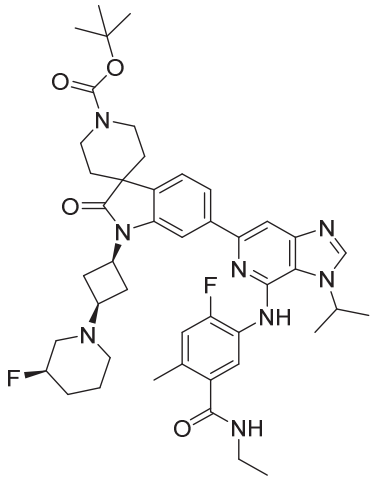
[001278] 5-bromo-2,4-difluorobenzoato de metila comercialmente disponível e 1'-acetil-6-(4-amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona foram usadas em vez de 5-bromo-N-isopropil-2-metilbenzamida e 6-(4-amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona, respectivamente, para preparar 5-((6-(1'-acetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2,4-difluorobenzoato de metila



[001279] 5-bromo-2,4-difluorobenzoato de metila comercialmente disponível foi usado em vez de 5-bromo-N-isopropil-2-metilbenzamida para preparar 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2,4-difluorobenzoato de metila



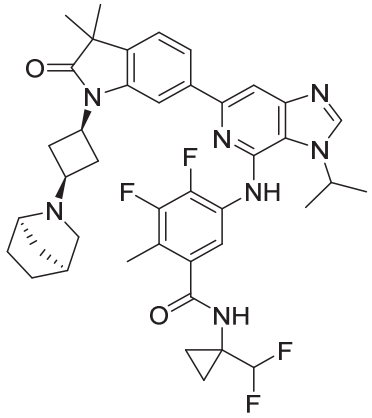
[001280] 5-Bromo-4-fluoro-N-isopropil-2-metilbenzamida e 6-(4-amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila foram usadas em vez de 5-bromo-N-isopropil-2-metilbenzamida e 6-(4-amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona, respectivamente, para preparar 6-(4-((2-fluoro-5-(isopropilcarbamoil)-4-metilfenil)amino)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



[001281] 5-bromo-N-etil-4-fluoro-2-metilbenzamida e 6-(4-amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-

carboxilato terc-butila de foram usados em vez de 5-bromo-N-isopropil-2-metilbenzamida e 6-(4-amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona, respectivamente, para preparar 6-(4-((5-(etilcarbamoil)-2-fluoro-4-metilfenil)amino)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila

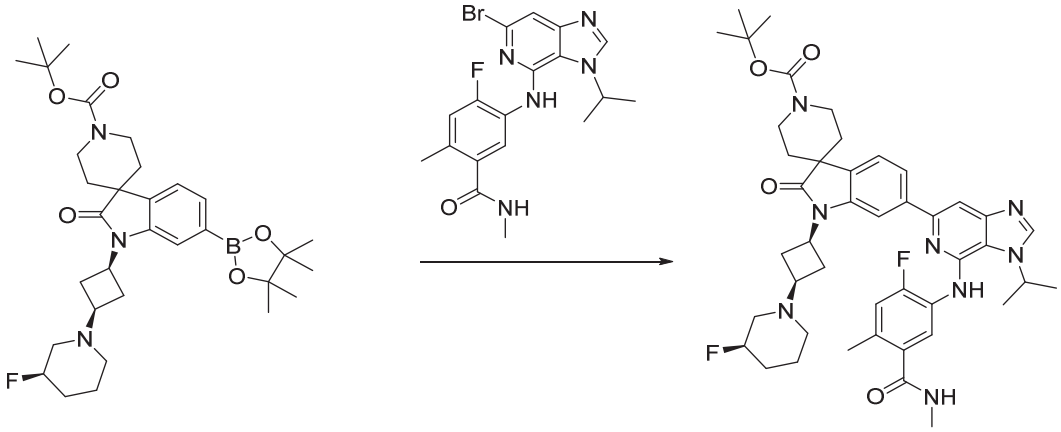
B. Preparação de 5-((6-(1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 145**)



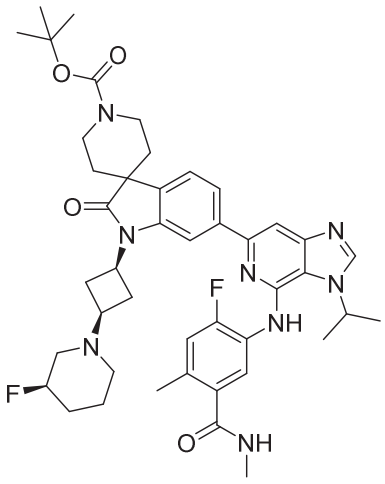
[001282] Em um frasconete de micro-ondas foram colocados 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)ciclobutil)-6-(4-amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona (85,21 mg, 0,18 mmols), 5-bromo-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (46 mg, 0,14 mmols), $Pd_2(dba)_3$ x $CHCl_3$ (6,19 mg, 0,01 mmols), Xanthphos (7,83 mg, 0,01 mmols) e carbonato de césio, 99,9% (132,2 mg, 0,41 mmols) em dioxano (1 mL). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio, colocada no reator de micro-ondas e aquecida a 150ºC durante 30 min. A mistura foi purificada por cromatografia em sílica (100% de DCM a 100% de MeOH) e cromatografia de fase reversa para fornecer 5-((6-(1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-2-

oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

Procedimento 21: Preparação dos compostos de Fórmula I de acordo com o Esquema de Reação I



A. Preparação de 6-(4-((2-fluoro-4-metil-5-(metilcarbamoil)fenil)amino)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila

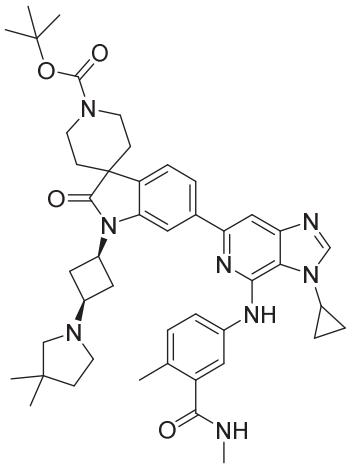


[001283] Em um frasco foram colocados 1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila (192 mg, 0,33 mmols), 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-N,2-dimetilbenzamida (115 mg, 0,27 mmols), $Pd(PPh_3)_4$ (22 mg, 0,02 mmols) e carbonato de sódio (116 mg, 1,0 mmol) em DME (3 mL) e água (1 mL). A mistura de reação foi

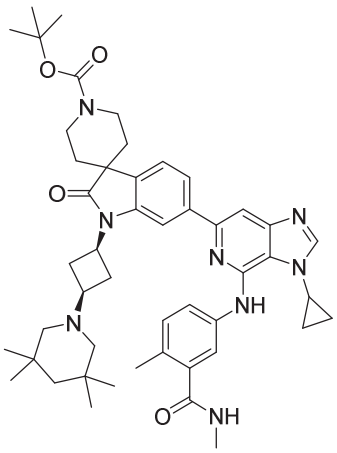
purgada com gás de nitrogênio e aquecida a 120°C em um reator de micro-ondas durante 25 min. A reação foi filtrada através de uma almofada de celite com MeOH, concentrada e purificada por HPLC de fase reversa para fornecer 6-(4-((2-fluoro-4-metil-5-(metilcarbamoil)fenil)amino)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila.

[001284] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar com as seguintes modificações:

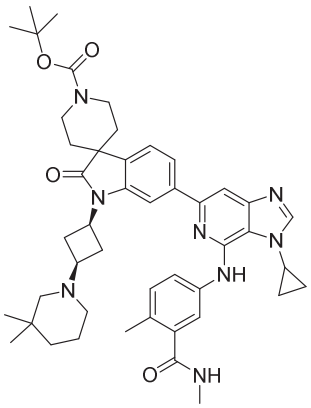
- os compostos listados no Procedimento 3 ou 34 foram usados em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-N,2-dimetilbenzamida; e/ou
- os compostos listados no Procedimento 9 foram usados em vez de 1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila:



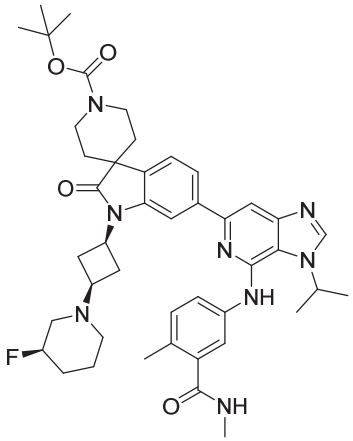
[001285] 6-(3-ciclopropil-4-((4-metil-3-(metilcarbamoil)fenil)amino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



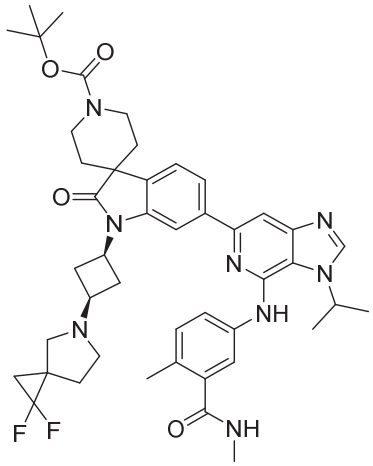
[001286] 6-(3-ciclopropil-4-((4-metil-3-(metilcarbamoil)fenil)amino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(3,3,5,5-tetrametilpiperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



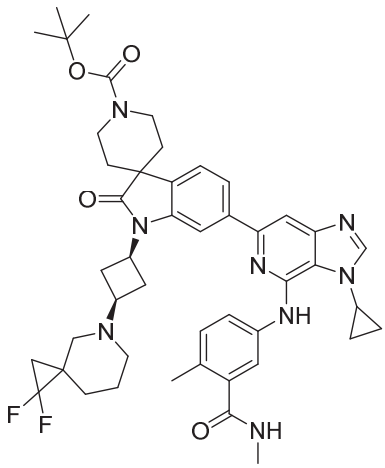
[001287] 6-(3-ciclopropil-4-((4-metil-3-(metilcarbamoil)fenil)amino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



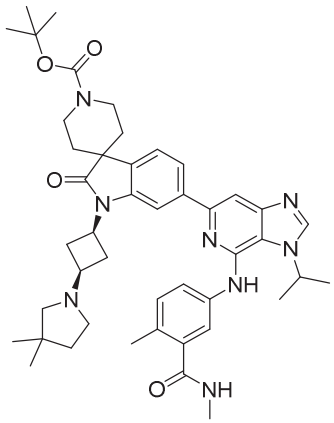
[001288] 1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-6-(3-isopropil-4-((4-metil-3-(metilcarbamoil)fenil)amino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



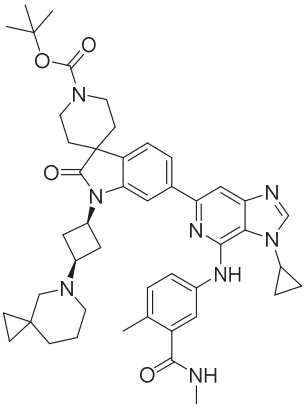
[001289] 1-((1s,3s)-3-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)ciclobutil)-6-(3-isopropil-4-((4-metil-3-(metilcarbamoil)fenil)amino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



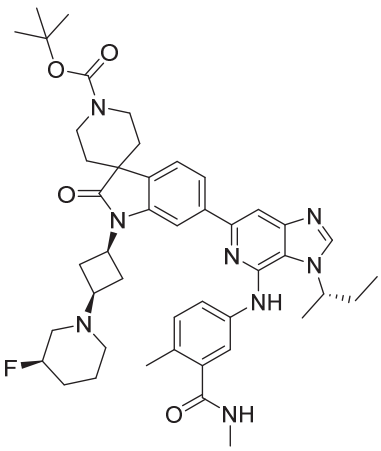
[001290] 6-(3-ciclopropil-4-((4-metil-3-(metilcarbamoil)fenil)amino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



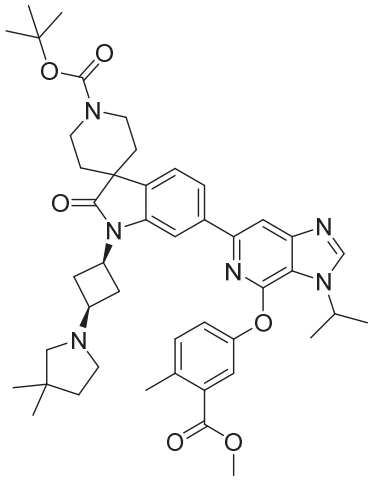
[001291] 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-6-(3-isopropil-4-((4-metil-3-(metilcarbamoil)fenil)amino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila



[001292] 1-((1s,3s)-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-6-(3-ciclopropil-4-((4-metil-3-(metilcarbamoil)fenil)amino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila

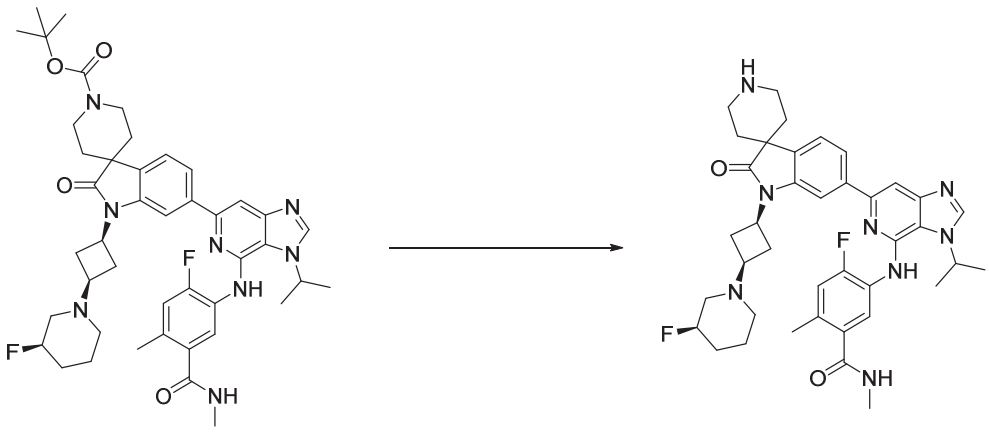


[001293] 6-(3-((S)-sec-butil)-4-((4-metil-3-(metilcarbamoil)fenil)amino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1S,3R)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila

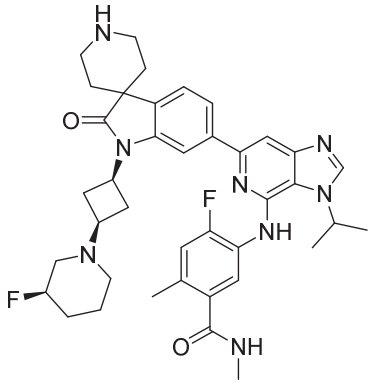


[001294] 1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-6-(3-isopropil-4-(3-(metoxicarbonil)-4-metilphenoxy)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila

Procedimento 22: Preparação dos compostos de Fórmula (18) de acordo com o Esquema de Reação IV

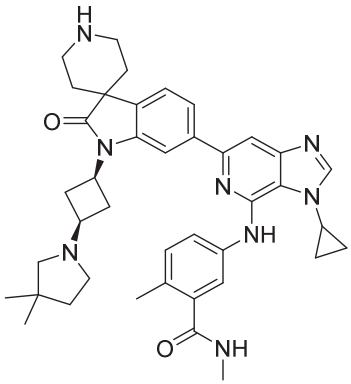


A. Preparação de 4-fluoro-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida



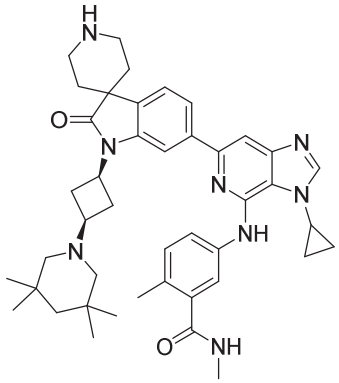
[001295] A uma solução de 6-(4-((2-fluoro-4-metil-5-(metilcarbamoil)fenil)amino)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila (110 mg, 0,14 mmols) em diclorometano (1mL) foi adicionado HCl a 4N em dioxano (0,5 mL). Após agitar em temperatura ambiente durante 2h, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer 4-fluoro-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida.

[001296] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar, exceto que os compostos listados no Procedimento 18, 20, ou 21 foram usados em vez de 6-(4-((2-fluoro-4-metil-5-(metilcarbamoil)fenil)amino)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butila:

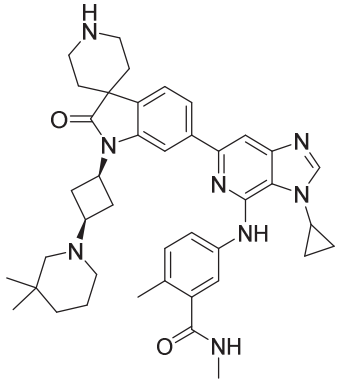


[001297] 5-((3-ciclopropil-6-(1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-

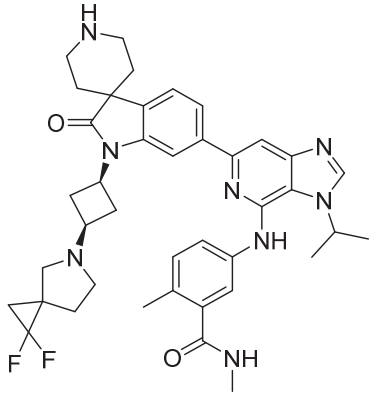
il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida



[001298] 5-((3-ciclopropil-6-(2-oxo-1-((1s,3s)-3-(3,3,5,5-tetrametilpiperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida

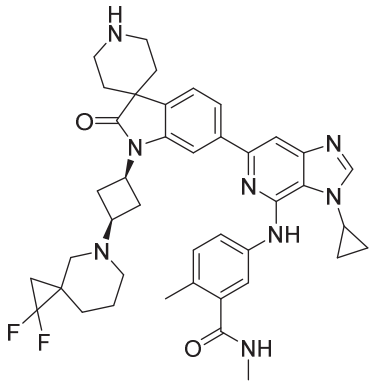


[001299] 5-((3-ciclopropil-6-(1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida

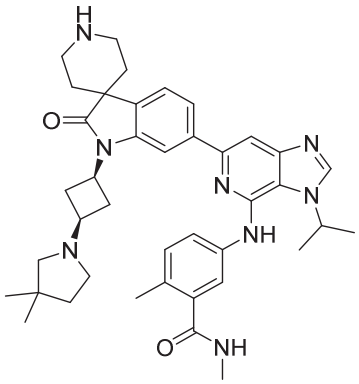


[001300] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-

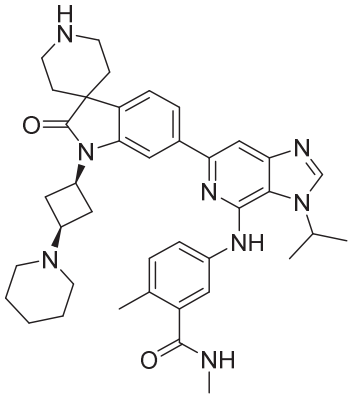
imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida



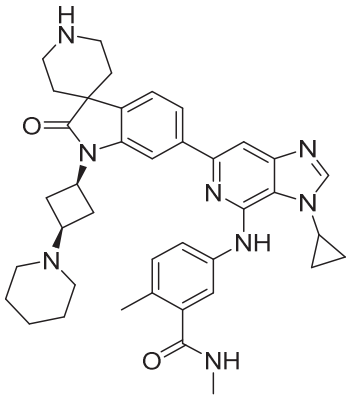
[001301] 5-((3-ciclopropil-6-(1-((1s,3s)-3-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida



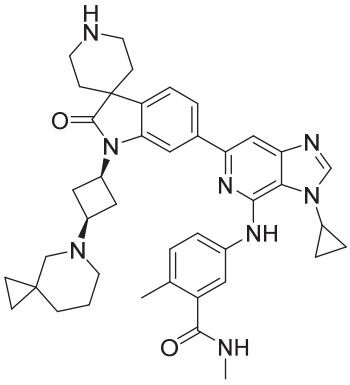
[001302] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida



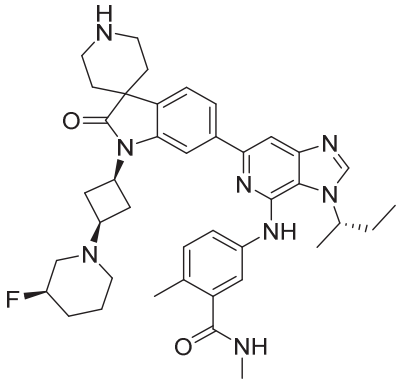
[001303] 5-((3-isopropil-6-(2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida



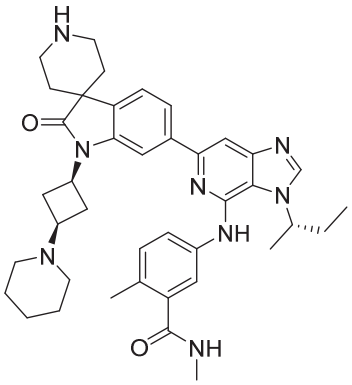
[001304] 5-((3-ciclopropil-6-(2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida



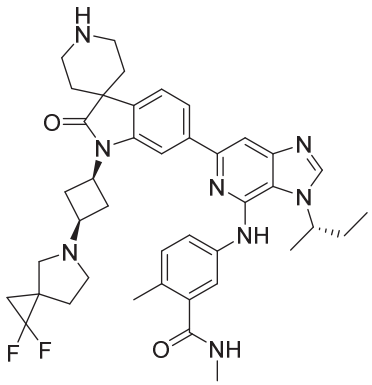
[001305] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida



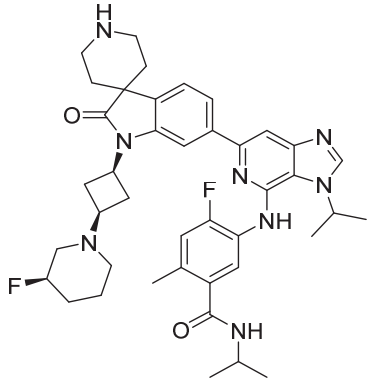
[001306] 5-((3-((S)-sec-butil)-6-(1-((1S,3R)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida



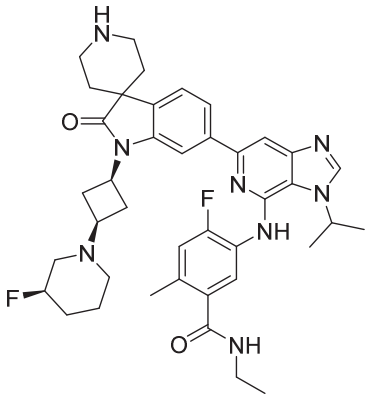
[001307] 5-((3-((S)-sec-butil)-6-(2-oxo-1-((1s,3R)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida



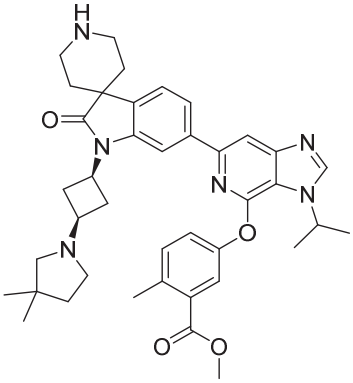
[001308] 5-((3-((S)-sec-butil)-6-(1-((1s,3R)-3-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida



[001309] 4-Fluoro-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-isopropil-2-metilbenzamida

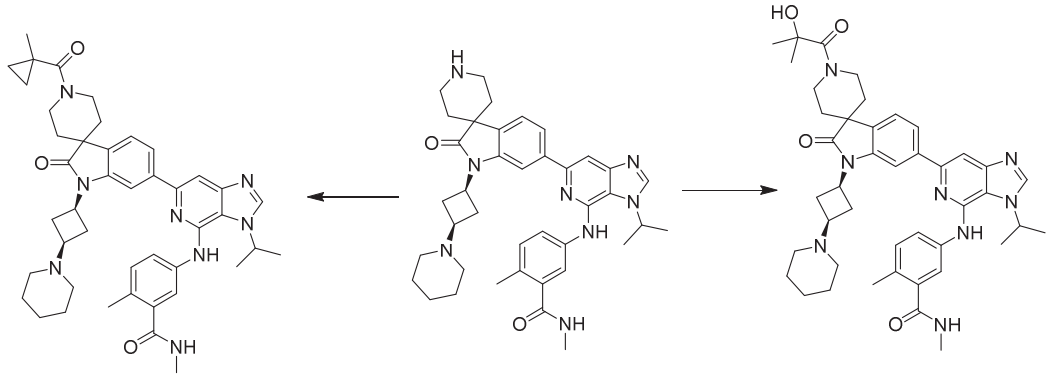


[001310] N-Etil-4-fluoro-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida



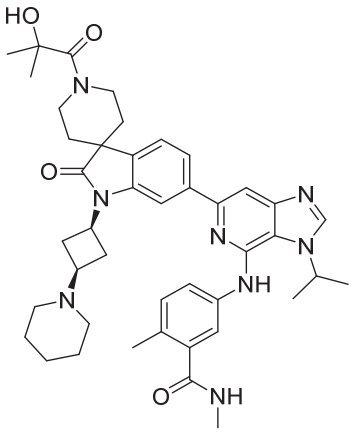
[001311] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)óxi)-2-metilbenzoato de metila

Procedimento 23: Preparação dos compostos de Fórmula I de acordo com o Esquema de Reação IV



A. Preparação de 5-((6-(1'-(2-hidróxi-2-metilpropanoil)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-

isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida (**Exemplo 146**)

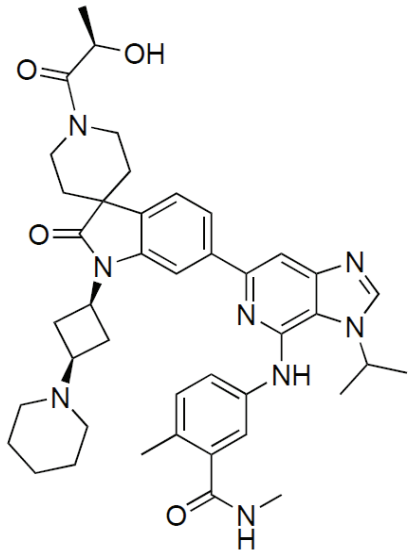
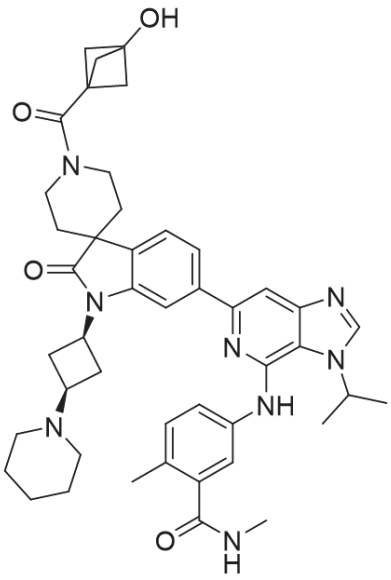


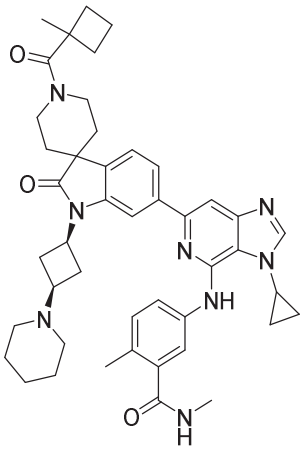
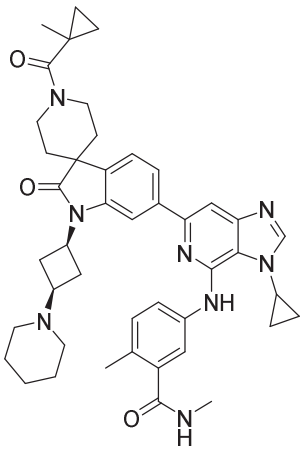
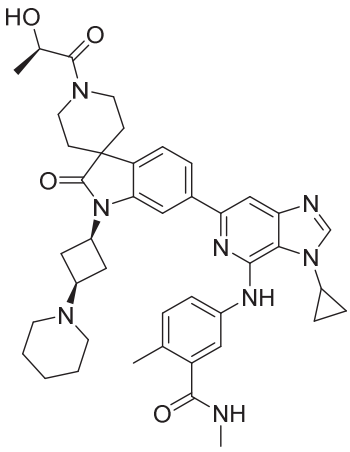
[001312] A uma solução de 5-((3-isopropil-6-(2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida (0,10 g, 0,11 mmols) em DMF (1 mL) foram adicionados ácido 2-hidróxi-2-metilpropanoico (0,024 g, 0,23 mmols), DIEA (0,2 mL, 1,1 mmols) e HATU (0,087 g, 0,23 mmols). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos e em seguida, extinta com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (Na_2SO_4), concentradas e purificadas por cromatografia de fase reversa (0,01% de TFA em ACN/0,01% de TFA em Água) para fornecer 5-((6-(1'-(2-hidróxi-2-metilpropanoil)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida.

[001313] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar com as seguintes modificações:

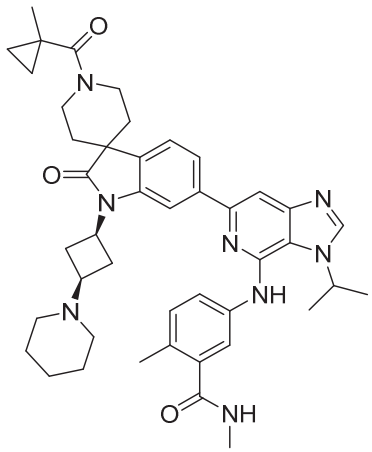
- os compostos listados no Procedimento 22 foram usados em vez de 5-((3-isopropil-6-(2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida; e/ou
- Os ácidos carboxílicos, que são comercialmente

disponíveis ou podem ser preparados pelos métodos conhecidos na técnica, tais como ácido (R)-2-hidroxipropanoico, ácido 3-hidroxibiciclo[1,1.1]pentano-1-carboxílico, ácido 1-metilciclobutano-1-carboxílico e ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico foram usados em vez de ácido 2-hidróxi-2-metilpropanoico:

Estrutura	Exemplo #
	**147**
	**148**

Estrutura	Exemplo #
	**149**
	**150**
	**151**

B. Preparação de 5-((3-isopropil-6-(1'-(1-metilciclopropano-1-carbonil)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida (**Exemplo 152**)

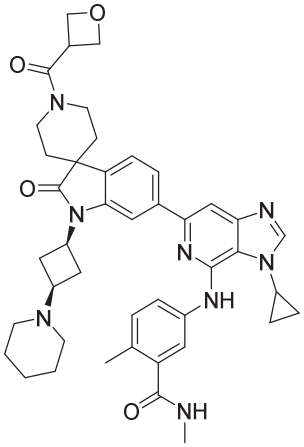
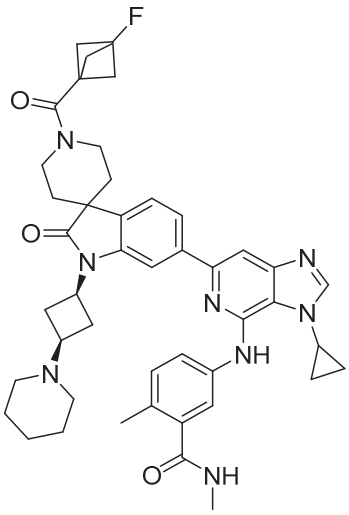


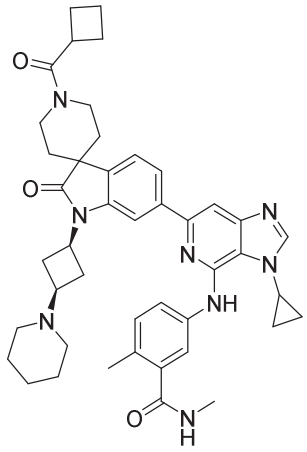
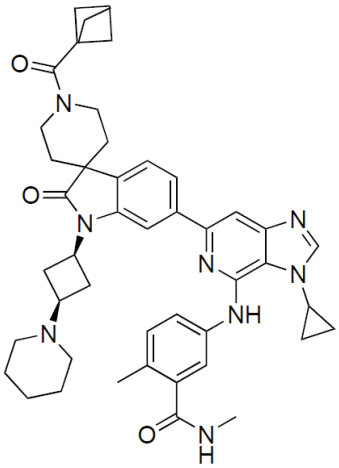
[001314] A uma solução de 5-((3-isopropil-6-(2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida (0,11 g, 0,11 mmols) em DMF (1 mL) foram adicionados ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico (0,023 g, 0,23 mmols), DIEA (0,2 mL, 1,1 mmols) e uma solução de 50% de anidrido propilfosfônico (T3P) em EtOAc (0,14 mL, 0,23 mmols). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos e em seguida, extinta com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (Na_2SO_4), concentradas e purificadas por cromatografia em sílica (10% de NH_4OH em MeOH / EtOAc/ hexanos) seguida por cromatografia de fase reversa (0,01% de TFA em ACN/0,01% de TFA em Água) para fornecer 5-((3-isopropil-6-(1'-(1-metilciclopropano-1-carbonil)-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida.

[001315] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar com as seguintes modificações:

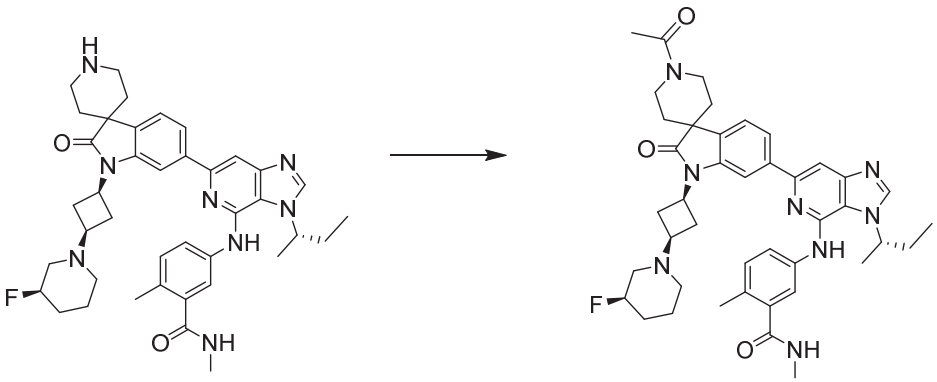
- os compostos listados no Procedimento 22 foram usados em vez de 5-((3-isopropil-6-(2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida; e/ou

- Os ácidos carboxílicos, que são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados pelos métodos conhecidos na técnica, tais como ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico, ácido oxetano-3-carboxílico, ácido 3-fluorobiciclo[1,1.1]pentano-1-carboxílico, ciclobutanocarboxílico ácido e biciclo[1,1.1]pentano-1-carboxílico ácido foram usados em vez de ácido 2-hidróxi-2-metilpropanoico:

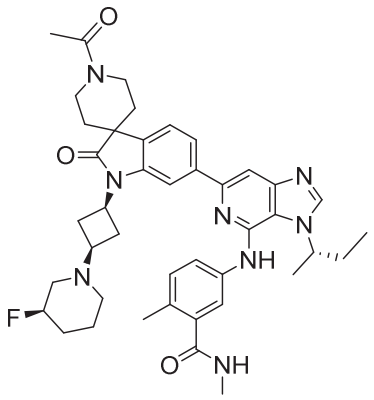
Estrutura	Exemplo #
	**153**
	**154**

Estrutura	Exemplo #
	**155**
	**156**

Procedimento 24: Preparação dos compostos de Fórmula I de acordo com o Esquema de Reação IV



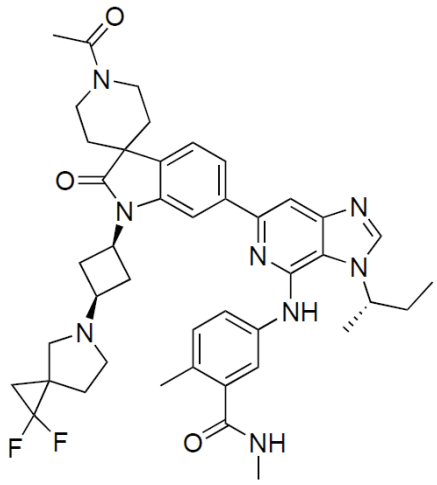
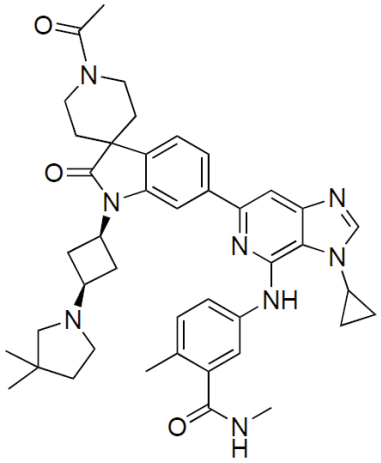
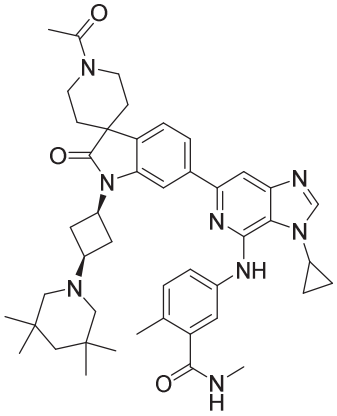
A. Preparação de 5-((6-(1'-acetil-1-((1S,3R)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-((S)-sec-butil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida (**Exemplo 157**)

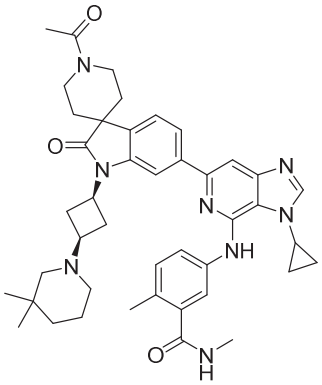
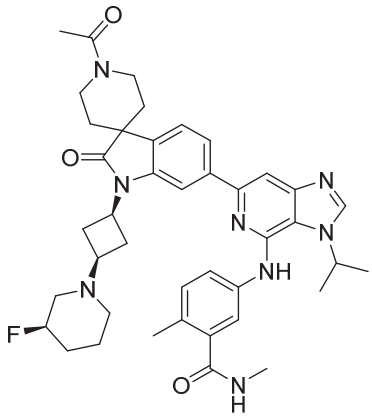
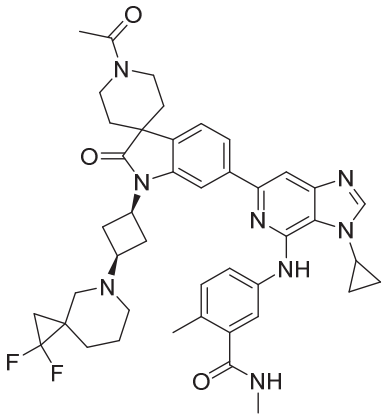
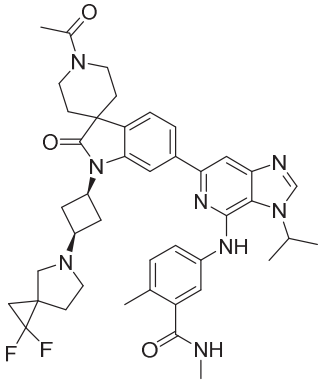


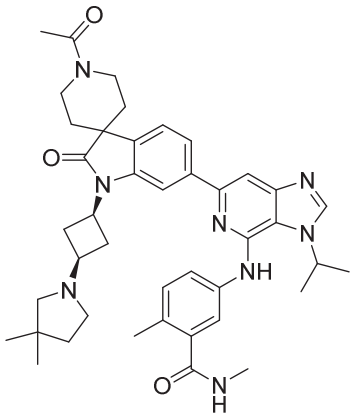
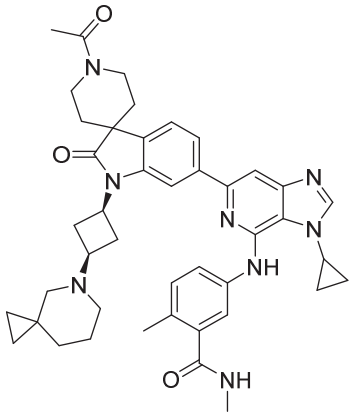
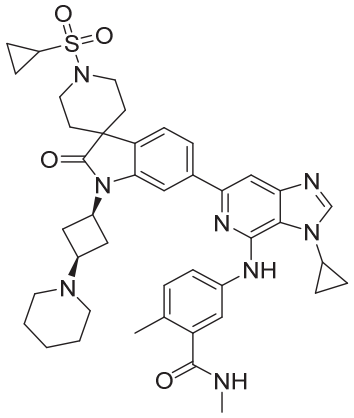
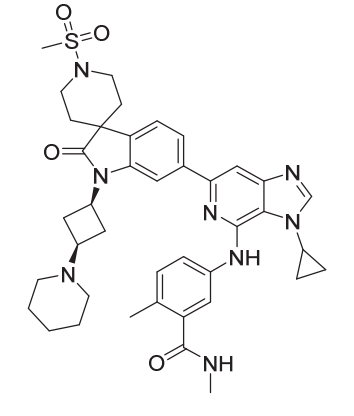
[001316] A uma mistura de 5-((3-((S)-sec-butil)-6-(1-((1S,3R)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida (45 mg, 0,07 mmols) e trietilamina (0,1 ml, 0,64 mmols) em diclorometano (2 mL) foi adicionado anidrido acético (0,01 ml, 0,1 mmols). Após agitar em temperatura ambiente durante 20 min, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e purificadas por HPLC de fase reversa para fornecer 5-((6-(1'-acetil-1-((1S,3R)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-((S)-sec-butil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida.

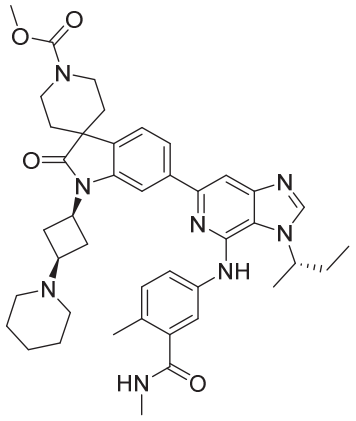
[001317] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar com as seguintes modificações:

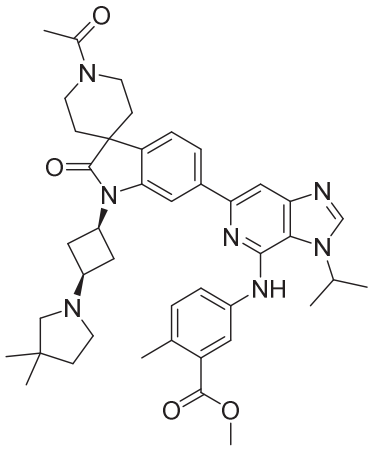
- os compostos listados no Procedimento 22 foram usados em vez de 5-((3-isopropil-6-(2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida; e/ou
- Cloretos de alquilsulfonila, tais como cloreto de ciclopropanossulfonila e cloreto de metanossulfonila, foram usados em vez de anidrido acético:

Estrutura	Exemplo #
	**158**
	**159**
	**160**

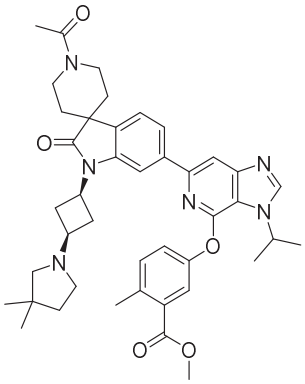
Estrutura	Exemplo #
	**161**
	**162**
	**163**
	**164**

Estrutura	Exemplo #
	**165**
	**166**
	**167**
	**168**

Estrutura	Exemplo #
	**169** Cloroformato de metila foi usado em vez de anidrido acético para preparar este composto

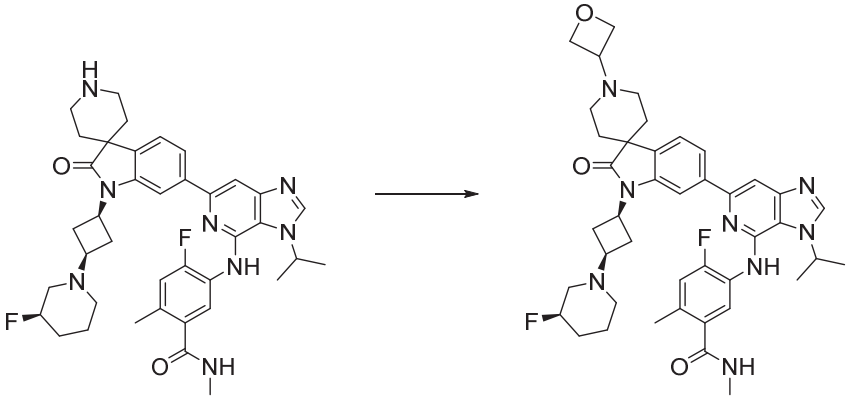


[001318] 5-((6-(1'-acetil-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metila

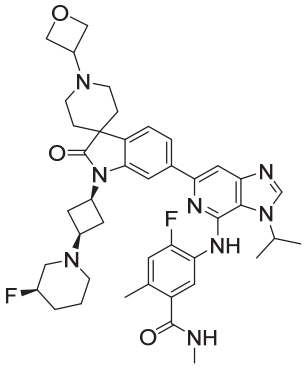


[001319] 5-((6-(1'-acetil-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)óxi)-2-metilbenzoato de metila

Procedimento 25: Preparação dos compostos de Fórmula I de acordo com o Esquema de Reação IV (pág. 395)



[001320] Preparação de 4-fluoro-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-1'-(oxetan-3-il)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida (**Exemplo 170**)

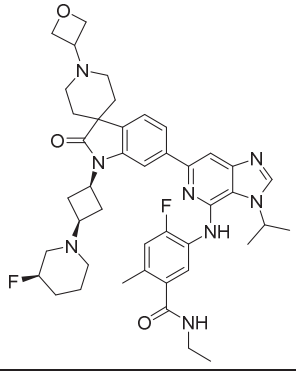


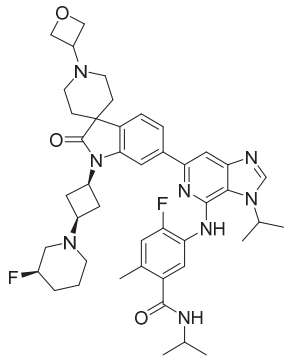
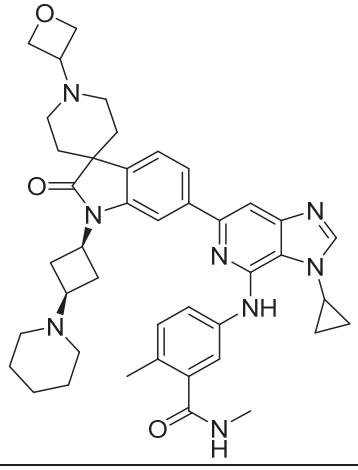
[001321] A uma mistura de 4-fluoro-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida (70 mg, 0,10 mmols) e 3-oxetanona (21 mg, 0,30 mmols) em metanol (3 mL) foi adicionado cloreto de zinco (21 mg, 0,15 mmols) seguido por cianoboro-hidreto de sódio (19 mg, 0,30 mmols). A mistura foi selada e aquecida a 50°C durante 16 h., em seguida, resfriada, extinta com bicarbonato de sódio aquoso saturado e extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, concentradas e purificadas em Gilson HPLC de fase reversa para fornecer 4-fluoro-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-

1-il)ciclobutil)-1'-(oxetan-3-il)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida.

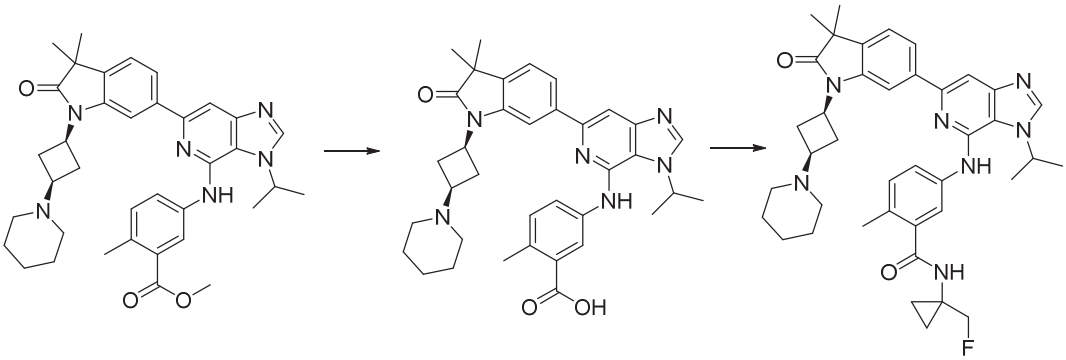
[001322] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar com as seguintes modificações:

- 5-((3-ciclopropil-6-(2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida foi usada em vez de 4-fluoro-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida; e/ou
- N-etil-4-fluoro-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida e 4-fluoro-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-isopropil-2-metilbenzamida foram usadas em vez de 4-fluoro-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida; e/ou
- 4-fluoro-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-isopropil-2-metilbenzamida:

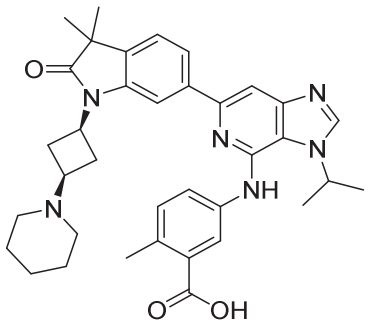
Estrutura	Exemplo #
	**171**

Estrutura	Exemplo #
	**172**
	**173**

Procedimento 26: Preparação dos compostos de Fórmula I de acordo com o Esquema de Reação II



A. Preparação de ácido 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzoico

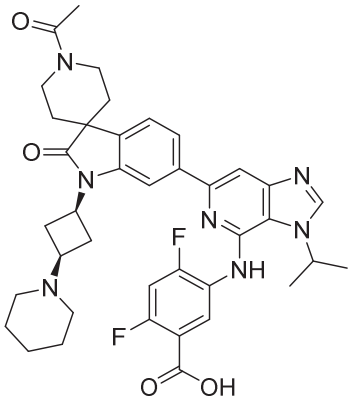


[001323] A uma solução em agitação de 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metila (430 mg, 0,69 mmols) em THF (20 ml) e MeOH (10 ml) foi adicionado $LiOH \cdot H_2O$ (33 mg, 1,39 mmols). A mistura resultante foi aquecida para 40 °C e em seguida, agitada durante 2 dias. Após resfriar para temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada para fornecer ácido 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzoico, que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

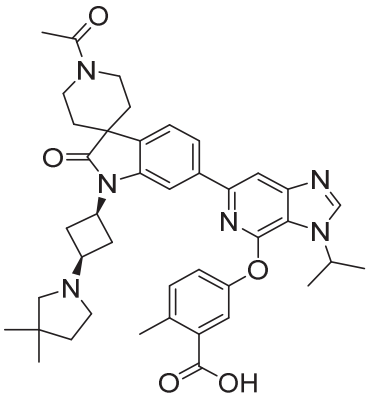
[001324] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar com as seguintes modificações:

- NaOH foi usado em vez de LiOH; e/ou
- 5-((6-(1'-acetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2,4-difluorobenzoato de metila foi usado em vez de 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metila; e/ou
- 5-((6-(1'-acetil-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)óxi)-2-metilbenzoato de metila foi usado em vez de 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metila; e/ou

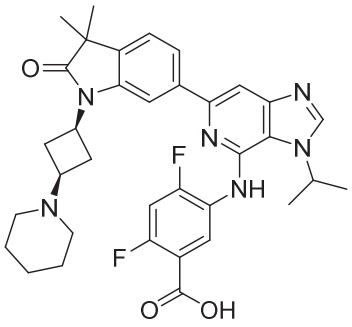
- 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2,4-difluorobenzoato de metila foi usado em vez de 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metila:



[001325] Ácido 5-((6-(1'-acetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2,4-difluorobenzoico

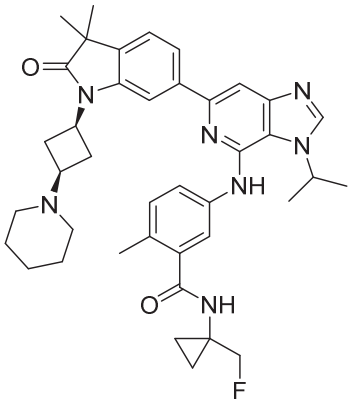


[001326] Ácido 5-((6-(1'-Acetil-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)óxi)-2-metilbenzoico



[001327] Ácido 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2,4-difluorobenzoico

B. Preparação de 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)-2-metilbenzamida (**Exemplo 174**)



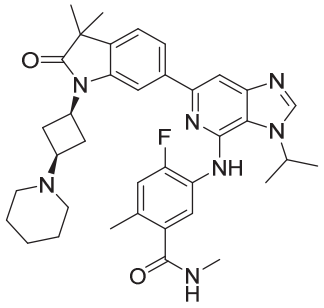
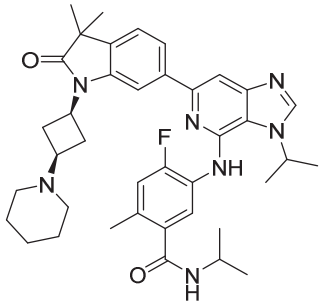
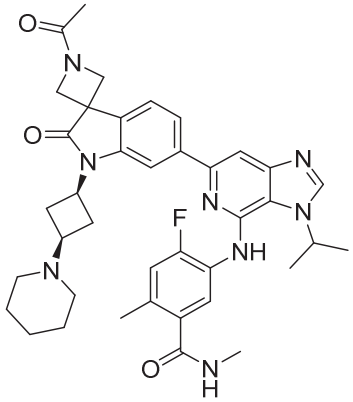
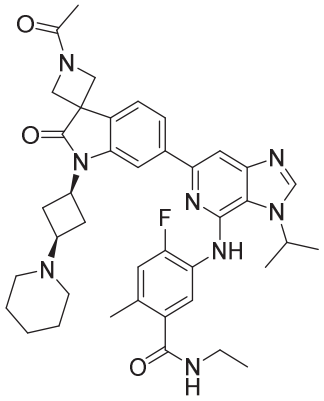
[001328] A uma solução em agitação de ácido 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzoico (1,45 g, 2,4 mmols) em DMF (5 ml) foram adicionados cloridrato de 1-(fluorometil)ciclopropan-1-amina (300 mg, 2,4 mmols), HATU (1,8 g, 4,7 mmols) e DIEA (2,5 ml, 14,4 mmols). A mistura resultante foi agitada até o material de partida ser suficientemente consumido. A solução de reação foi extinta com água e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4, concentrada e purificada por cromatografia de fase reversa (ACN/água) para fornecer 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)-2-metilbenzamida.

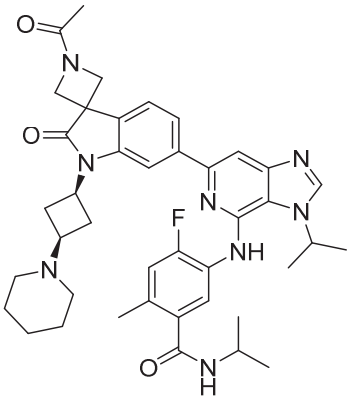
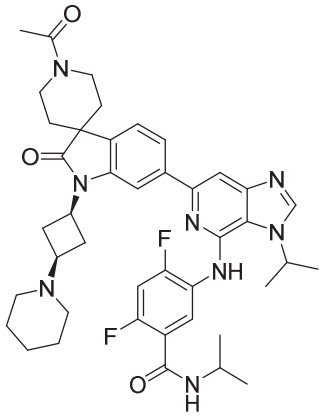
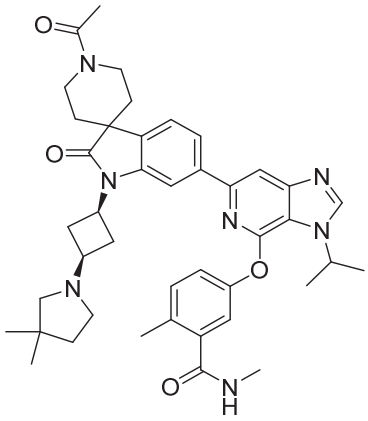
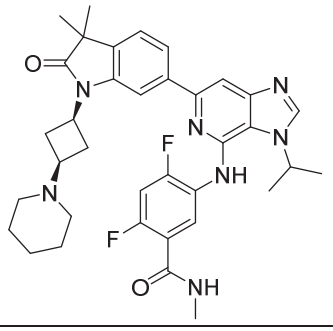
[001329] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar com as seguintes modificações:

- ácido 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-

il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzoico foi usado em vez de ácido 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzoico; ou

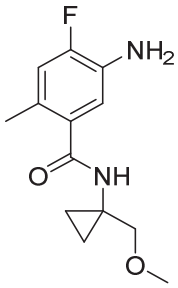
- ácido 5-((6-(1-acetil-2'-oxo-1'-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[azetidina-3,3'-indolin]-6'-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzoico foi usado em vez de ácido 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzoico; ou
- ácido 5-((6-(1'-acetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2,4-difluorobenzoico foi usado em vez de ácido 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzoico; ou
- ácido 5-((6-(1'-acetil-1-((1s,3s)-3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)óxi)-2-metilbenzoico foi usado em vez de ácido 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzoico; ou
- ácido 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2,4-difluorobenzoico foi usado em vez de ácido 5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzoico; e
- As aminas comercialmente disponíveis, tais como metilamina, etilamina e isopropilamina, foram usadas em vez de cloridrato de 1-(fluorometil)ciclopropan-1-amina:

Estrutura	Exemplo #
	**175**
	**176**
	**177**
	**178**

Estrutura	Exemplo #
	**179**
	**180**
	**181**
	**182**

Procedimento 27: Preparação dos compostos de Fórmula (8) de acordo com o Esquema de Reação I

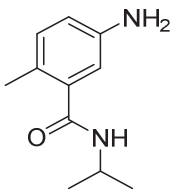
A. Preparação de 5-amino-4-fluoro-N-(1-(metoximetil)ciclopropil)-2-metilbenzamida



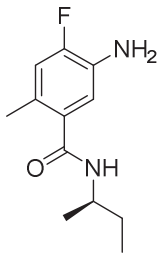
[001330] A uma mistura de ácido 5-amino-4-fluoro-2-metilbenzoico (200,0 mg, 1,2 mmols), 1-(metoximetil)ciclopropan-1-amina (235,4 mg, 2,4 mmols) e DIPEA (1,0 mL, 5,9 mmols) foi adicionado T3P (1,4 mL, 2,4 mmols). Após agitar em temperatura ambiente durante 48 h, a reação foi extinta com água e as camadas orgânicas foram extraídas com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas (Na_2SO_4) e concentradas para fornecer 5-amino-4-fluoro-N-(1-(metoximetil)ciclopropil)-2-metilbenzamida, que foi usada na etapa seguinte sem purificação.

[001331] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar com as seguintes modificações:

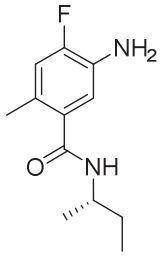
- as aminas indicadas abaixo foram usadas em vez de 1-(metoximetil)ciclopropan-1-amina; e/ou
- Os ácidos benzoicos indicados abaixo foram usados em vez de ácido 5-amino-4-fluoro-2-metilbenzoico:



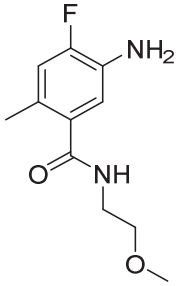
[001332] iso-propilamina e ácido 5-amino-2-metilbenzoico foram usados para preparar 5-amino-N-isopropil-2-metilbenzamida



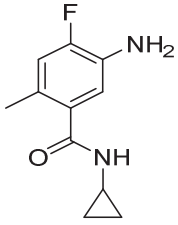
[001333] (R)-Butan-2-amina foi usada para preparar (R)-5-amino-N-(sec-butil)-4-fluoro-2-metilbenzamida



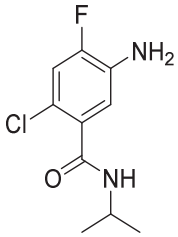
[001334] (S)-Butan-2-amina foi usada para preparar (S)-5-amino-N-(sec-butil)-4-fluoro-2-metilbenzamida



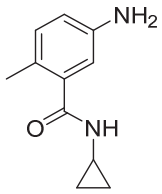
[001335] 2-Metoxietan-1-amina foi usada para preparar 5-amino-4-fluoro-N-(2-metoxietil)-2-metilbenzamida



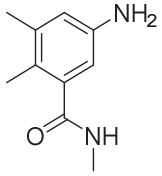
[001336] Ciclopropanamina foi usada para preparar 5-amino-N-ciclopropil-4-fluoro-2-metilbenzamida



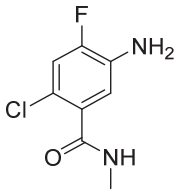
[001337] iso-Propilamina e ácido 5-amino-2-cloro-4-fluorobenzoico foram usados para preparar 5-amino-2-cloro-4-fluoro-N-isopropilbenzamida



[001338] ciclo-Propilamina e ácido 5-amino-2-metilbenzoico foram usados para preparar 5-amino-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

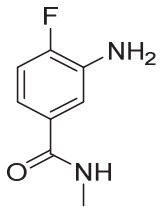


[001339] Metilamina e ácido 5-amino-2,3-dimetilbenzoico foram usados para preparar 5-amino-N,2,3-trimetilbenzamida



[001340] Metilamina e ácido 5-amino-2-cloro-4-fluorobenzoico foram usados para preparar 5-amino-N,2,3-trimetilbenzamida

B. Preparação de 3-amino-4-fluoro-N-metilbenzamida

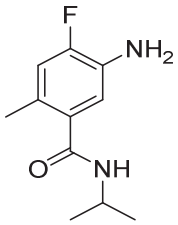


[001341] A uma mistura de 3-amino-4-fluorobenzoico ácido (100,0 mg, 0,7 mmols) e TEA (0,2 mL, 1,4 mmols) em DMF (2 mL) foi adicionado HATU (367,67 mg, 0 mol) seguida por metilamina em THF a 1 M (1,9 mL, 1,9 mmols). Após agitar em temperatura ambiente durante a noite, a reação foi extinta com água e as camadas orgânicas foram extraídas com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram

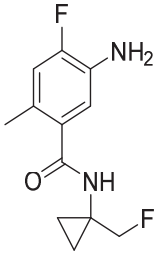
lavadas com água e salmoura, secadas (Na_2SO_4) e concentradas para fornecer 3-amino-4-fluoro-N-metilbenzamida, que foi usada na etapa seguinte sem purificação.

[001342] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar com as seguintes modificações:

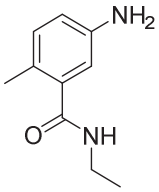
- as aminas indicadas abaixo foram usadas em vez de metilamina; e/ou
- Os ácidos benzoicos indicados abaixo foram usados em vez de ácido 3-amino-4-fluorobenzoico:



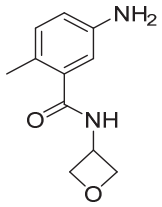
[001343] iso-Propilamina e ácido 5-amino-4-fluoro-2-metilbenzoico foram usados para preparar 5-amino-4-fluoro-N-isopropil-2-metilbenzamida



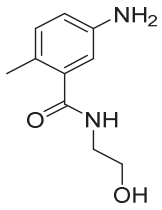
[001344] 1-(Fluorometil)ciclopropan-1-amina e ácido 5-amino-4-fluoro-2-metilbenzoico foram usados para preparar 5-amino-4-fluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)-2-metilbenzamida



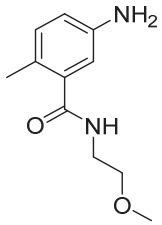
[001345] Etilamina e ácido 5-amino-2-metilbenzoico foram usados para preparar 5-amino-N-etil-2-metilbenzamida



[001346] Oxetan-3-amina e ácido 5-amino-2-metilbenzoico foram usados para preparar 5-amino-2-metil-N-(oxetan-3-il)benzamida



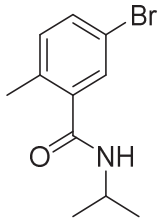
[001347] 2-Aminoetan-1-ol e ácido 5-amino-2-metilbenzoico foram usados para preparar 5-amino-N-(2-hidroxietil)-2-metilbenzamida



[001348] 2-Metoxietan-1-amina e ácido 5-amino-2-metilbenzoico foram usados para preparar 5-amino-N-(2-metoxietil)-2-metilbenzamida

Procedimento 28: Preparação dos compostos de Fórmula I de acordo com o Esquema de Reação III

A. Preparação de 5-bromo-N-isopropil-2-metilbenzamida

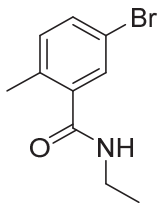


[001349] A uma solução de ácido 5-bromo-2-metilbenzoico (0,50 g, 2,33 mmols), HATU (1,77 g) e isopropilamina (0,499 mL, 5,81 mmols) em DMF (5 mL) foi adicionado DIPEA (1,01 mL, 5,81 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. Água foi adicionada à mistura de reação e o precipitado resultante foi isolado

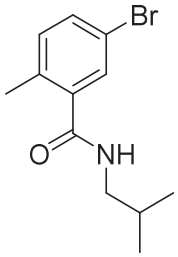
por filtragem e lavado com uma solução de HCl a 1N para fornecer 5-bromo-N-isopropil-2-metilbenzamida.

[001350] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar com as seguintes modificações:

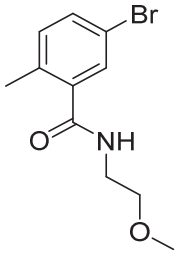
- as aminas indicadas abaixo foram usadas em vez de isopropilamina; e/ou
- os ácidos benzoicos indicados abaixo foram usados em vez de ácido 5-bromo-2-metilbenzoico



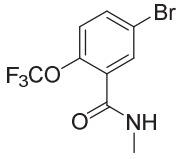
[001351] Etilamina foi usada para preparar 5-bromo-N-etil-2-metilbenzamida



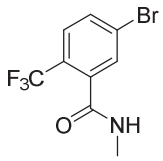
[001352] iso-Butilamina foi usada para preparar 5-bromo-N-isobutil-2-metilbenzamida



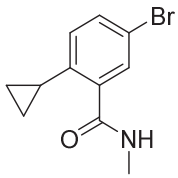
[001353] 2-Metoxietan-1-amina foi usada para preparar 5-bromo-N-(2-metoxietil)-2-metilbenzamida



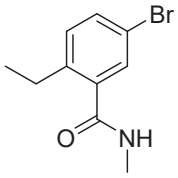
[001354] Metilamina e ácido 5-bromo-2-(trifluoromethóxi)benzoico foram usados para preparar 5-bromo-N-metil-2-(trifluorometóxi)benzamida



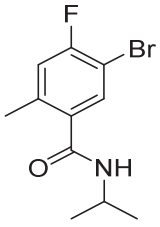
[001355] Metilamina e ácido 5-bromo-2-(trifluorometil)benzoico foram usados para preparar 5-bromo-N-metil-2-(trifluorometil)benzamida



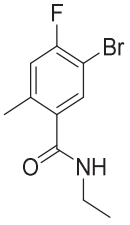
[001356] Metilamina e ácido 5-bromo-2-ciclopropilbenzoico foram usados para preparar 5-bromo-2-ciclopropil-N-metilbenzamida



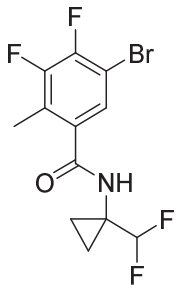
[001357] Metilamina e ácido 5-bromo-2-etilbenzoico foram usados para preparar 5-bromo-2-etil-N-metilbenzamida



[001358] Ácido 5-bromo-4-fluoro-2-metilbenzoico foi usado para preparar 5-bromo-4-fluoro-N-isopropil-2-metilbenzamida

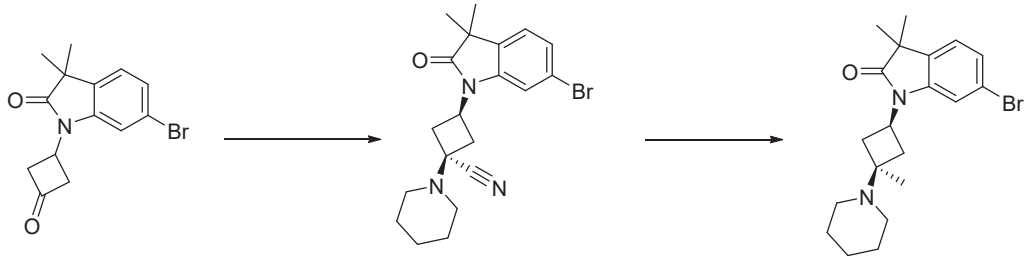


[001359] Etilamina e ácido 5-bromo-4-fluoro-2-metilbenzoico foram usados para preparar 5-bromo-N-etil-4-fluoro-2-metilbenzamida

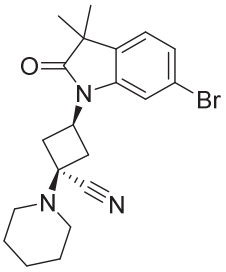


[001360] 1-(Difluorometil)ciclopropan-1-amina e ácido 5-bromo-3,4-difluoro-2-metilbenzoico foram usados para preparar 5-bromo-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida

Procedimento 29: Preparação dos compostos de Fórmula (26) de acordo com o Esquema de Reação VII



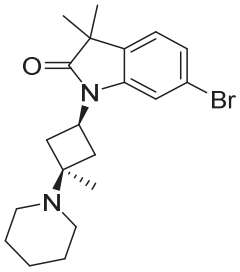
A. Preparação de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila



[001361] A uma solução em agitação de 6-bromo-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)indolin-2-ona (1,3 g, 4,16 mmols) em AcOH (7,0 ml) foram adicionados piperidina (2,1 ml, 20,8 mmols) e TMS-CN (1,0 ml, 8,3 mmols) a 0°C. A mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente e em seguida, agitada durante mais 15 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi redissolvido em EtOAc e a camada orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ satd., água seguida por salmoura, secada sobre Na_2SO_4, concentrada e purificada por cromatografia rápida (Hexanos/EtOAc) para fornecer (1s,3s)-3-(6-

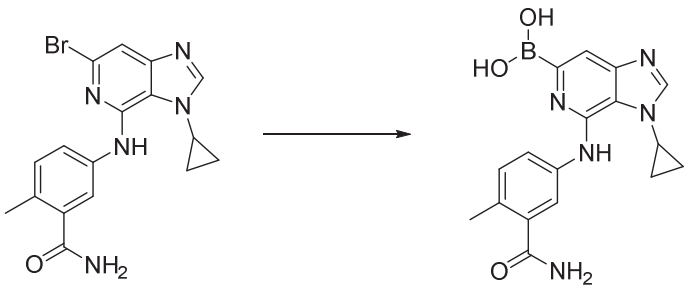
bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

B. Preparação de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona

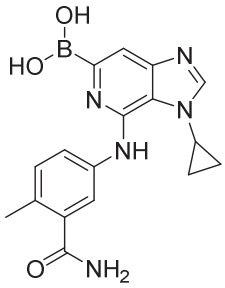


[001362] A uma solução em agitação de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila (300 mg, 0,75 mmols) em THF (10 ml) foi adicionado MeMgBr a 1,0 M (2,2 ml, 2,24 mmol, THF) a 0°C. A mistura resultante foi deixada aquecer para temperatura ambiente e em seguida, agitada durante mais 15 h. A mistura de reação foi extinta com NH_4Cl satd. e a camada aquosa foi extraída com EtOAC. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4, concentrada e purificada por cromatografia rápida (Hexanos/EtOAc) para fornecer 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona.

Procedimento 30: Preparação dos compostos de Fórmula (23) de acordo com o Esquema de Reação VII

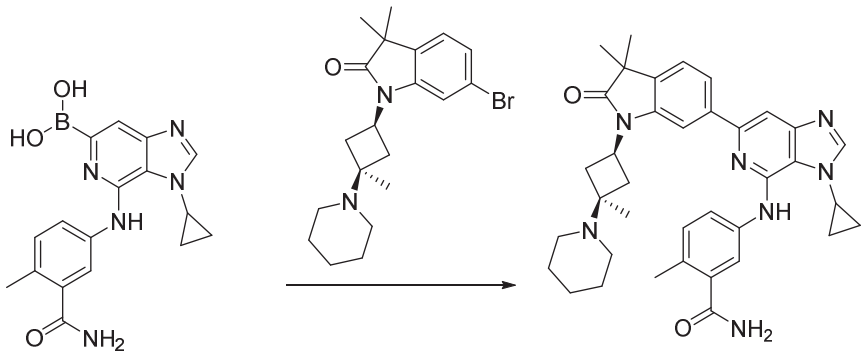


A. Preparação de ácido (4-((3-carbamoil-4-metilfenil)amino)-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)borônico

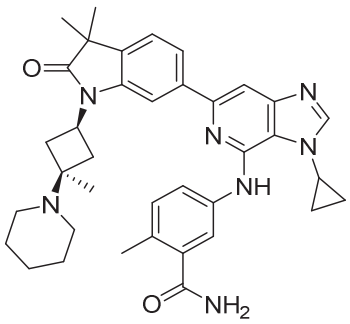


[001363] A uma solução em agitação de 5-((6-bromo-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida (200 mg, 0,52 mmols) em dioxano (20 ml) foram adicionados bis(pinacolato)diboro (263 mg, 1,0 mmol), KOAc (102 mg, 1,0 mmol) e Pd(dppf)Cl_2·DCM (42 mg, 0,052 mmols). A suspensão resultante foi desgaseificada borbulhando gás de argônio durante (2 min), selada e em seguida, aquecida a 90°C durante 15 h. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente, filtradas e concentradas para fornecer ácido (4-((3-carbamoil-4-metilfenil)amino)-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)borônico, que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Procedimento 31: Preparação dos compostos de Fórmula I de acordo com o Esquema de Reação VII

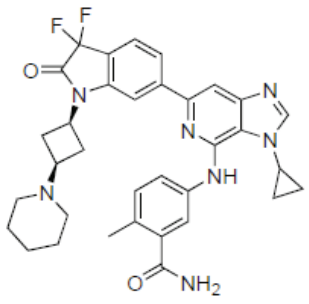


A. Preparação de 5-((3-ciclopropil-6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida (**Exemplo 183**)

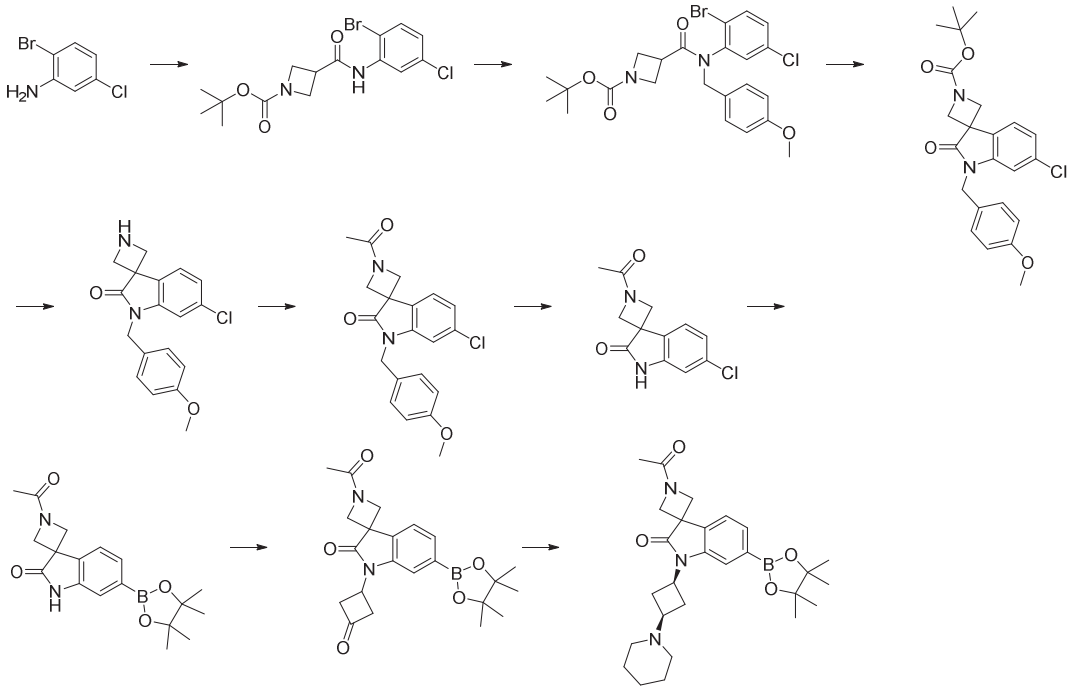


[001364] A uma solução de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona (40 mg, 0,026 mmols) em DME (3 ml) foram adicionados $Pd(PPh_3)_4$ (2,0 mg, 0,002 mmols), Na_2CO_3 a 2M (0,06 ml, 0,12 mmols) e ácido (4-((3-carbamoil-4-metilfenil)amino)-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)borônico (18 mg, 0,051 mmols). A suspensão resultante foi desgaseificada borbulhando gás de Ar, selada, em seguida, aquecida a 120°C durante 30 min. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente em seguida, diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada sobre Na_2SO_4, concentrada e purificada por cromatografia rápida (Hex/EtOAc) para fornecer 5-((3-ciclopropil-6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida.

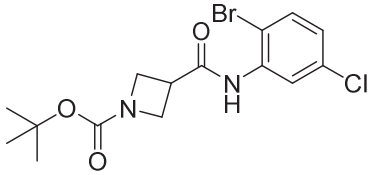
[001365] Seguinte composto foi preparado usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-difluoro-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona:

Estrutura	Exemplo #
	**184**

Procedimento 32: Preparação dos compostos de Fórmula (13) mostrada no Esquema de Reação I

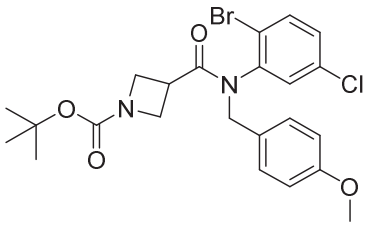


A. Preparação de 3-((2-bromo-5-clorofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butila



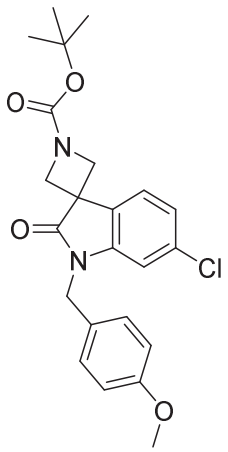
[001366] A uma solução em agitação de azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metila (12,5g, 58,1 mmols, comercialmente disponível) e 2-bromo-5-cloroanilina (10g, 48,4 mmols) em DCM (200 ml) foi adicionado trimetilalumínio (2,0 M em tolueno, 34 ml, 68 mmols) at 0°C. A mistura resultante foi aquecida a 40°C durante a noite. Após o material de partida ser consumido, a mistura de reação foi resfriada para 0°C em seguida, extinta com água. A camada aquosa foi extraída com DCM e a camada orgânica combinada foi secada sobre Na_2SO_4, concentrada e purificada por cromatografia rápida (Hexano/EtOAc) para fornecer 3-((2-bromo-5-clorofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butila.

B. Preparação de 3-((2-bromo-5-clorofenil)(4-metoxibenzil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butila



[001367] A uma solução em agitação de 3-((2-bromo-5-clorofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butila (10 g, 25,7 mmols) em ACN (200 ml) foram adicionados K_2CO_3 (10,6 g, 77 mmols) e PMBCl (3,83 ml, 28,2 mmols) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi aquecida para 85°C e agitada durante a noite. Em seguida, a suspensão resultante foi resfriada e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia rápida (Hexano/EtOAc) para fornecer 3-((2-bromo-5-clorofenil)(4-metoxibenzil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butila.

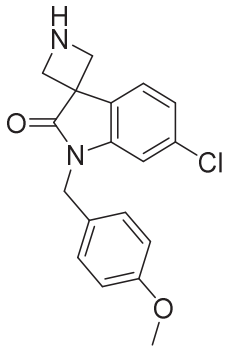
C. Preparação de 6'-cloro-1'-(4-metoxibenzyl)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butila



[001368] A uma solução em agitação de 3-((2-bromo-5-clorofenil)(4-metoxibenzil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butila (6 g, 11,8 mmols) em dioxano (20 mL) foram adicionados PCy_3 (0,165g, 0,588 mmols), $Pd(OAc)_2$ (0,132g, 0,588 mmols) e terc-butóxido de sódio (3,39g, 35,3 mmols) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi

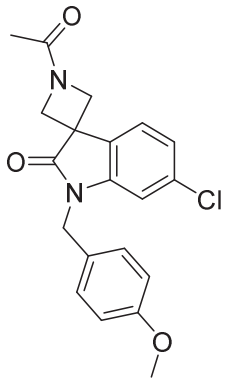
desgaseificada borbulhando gás de argônio durante 3 minutos. O vaso de reação foi selado e aquecido a 80°C durante 15 min. Após resfriar para temperatura ambiente, a mistura de reação foi extinta com solução de NH_4Cl saturado. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_3 e concentradas para fornecer 6'-cloro-1'-(4-metoxibenzil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butila, que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

D. Preparação de 6'-cloro-1'-(4-metoxibenzil)espiro[azetidina-3,3'-indolin]-2'-ona



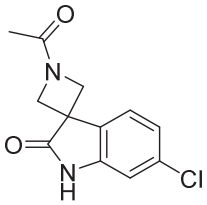
[001369] A uma solução em agitação de 6'-cloro-1'-(4-metoxibenzil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butila (5,05g, 11,8 mmols) em metanol (50ml) foi adicionado HCl a 4 M em dioxano (14,7 ml, 58,9 mmols). A mistura de reação foi agitada durante a noite e em seguida, concentrada. O resíduo resultante foi redissolvido com a quantidade minima de DCM e em seguida, adicionado em um Et_2O em agitação. A suspensão foi agitada durante mais 30 minutos, filtrada, lavada com Et_2O e secada para fornecer 6'-cloro-1'-(4-metoxibenzil)espiro[azetidina-3,3'-indolin]-2'-ona.

E. Preparação de 1-acetil-6'-cloro-1'-(4-metoxibenzil)espiro[azetidina-3,3'-indolin]-2'-ona



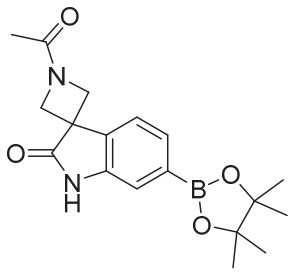
[001370] A uma solução em agitação de 6'-cloro-1'-(4-metoxibenzil)espiro[azetidina-3,3'-indolin]-2'-ona (2,23g, 6,11 mmols) em DCM (20 ml) foram adicionados anidrido acético (0,866 ml, 9,16 mmols) e trietilamina (8,51 ml, 61,1 mmols) em temperatura ambiente. Após 10 min, a mistura de reação foi concentrada e purificada por cromatografia rápida para fornecer 1-acetil-6'-cloro-1'-(4-metoxibenzil)espiro[azetidina-3,3'-indolin]-2'-ona.

F. Preparação de 1-acetil-6'-cloroespiro[azetidina-3,3'-indolin]-2'-ona



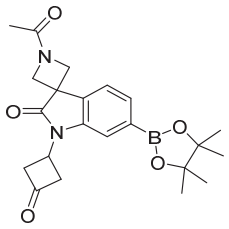
[001371] A uma solução em agitação de 1-acetil-6'-cloro-1'-(4-metoxibenzil)espiro[azetidina-3,3'-indolin]-2'-ona. (0,7g, 1,89 mmols) em DCM (10 ml) foram adicionados TfOH (0,835 ml, 9,44 mmols) e TFA (7,22 ml, 94,4 mmols) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante a noite e em seguida, concentrada. O resíduo foi dissolvido com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ sat. e salmoura, secada sobre Na_2SO_4, concentrada e purificada por cromatografia rápida (DCM/MeOH) para fornecer 1-acetil-6'-cloroespiro[azetidina-3,3'-indolin]-2'-ona.

G. Preparação de 1-acetil-6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[azetidina-3,3'-indolin]-2'-ona



[001372] A uma solução em agitação de 1-acetil-6'-cloroespiro[azetidina-3,3'-indolin]-2'-ona (0,35g, 1,4 mmols) em dioxano foram adicionados bis(pinacolato)diboro (1,06g, 4,19 mmols), acetato de potássio (0,411g, 4,19 mmols), Pd_2dba_3 (77mg, 0,084 mmols) e Xantphos (100mg, 0,209 mmols). A suspensão resultante foi desgaseificada borbulhando gás de argônio durante 5 minutos. O vaso de reação foi selado e em seguida, aquecido a 100°C durante a noite. Após resfriar para temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada para fornecer 1-acetil-6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[azetidina-3,3'-indolin]-2'-ona, que foi usada na etapa seguinte sem outra purificação.

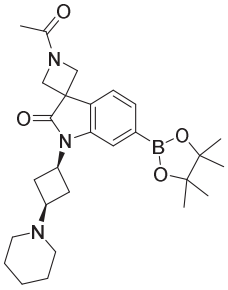
H. Preparação de 1-acetil-1'-(3-oxociclobutil)-6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[azetidina-3,3'-indolin]-2'-ona



[001373] A uma solução em agitação de 1-acetil-6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[azetidina-3,3'-indolin]-2'-ona (0,478g, 1,4 mmols) em NMP (5 mL) foram adicionados bromociclobutanona (0,495ml, 5,58 mmols) e K_2CO_3 (0,964g, 6,68 mmols) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi aquecida para 50°C e agitada durante a noite. Após todo o material de partida ser consumido, a mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e em seguida, filtradas. O filtrado foi diluído com EtOAc. A

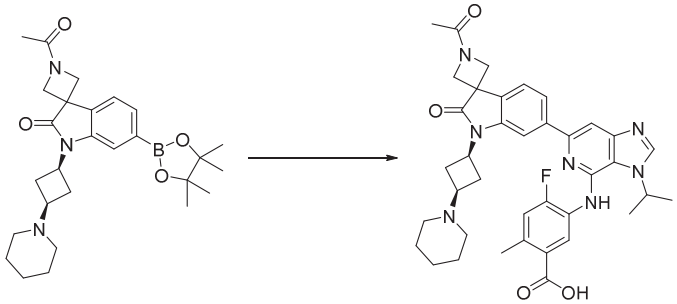
camada orgânica foi lavada com água seguida por salmoura, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada para fornecer 1-acetil-1'-(3-oxociclobutil)-6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[azetidina-3,3'-indolin]-2'-ona, que foi usada na etapa seguinte sem outra purificação.

I. Preparação de 1-acetil-1'-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[azetidina-3,3'-indolin]-2'-ona

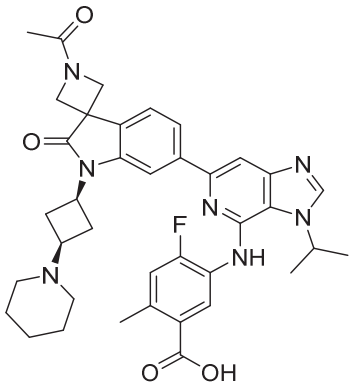


[001374] A uma solução de 1-acetil-1'-(3-oxociclobutil)-6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona (1 g, 2,44 mmols) e piperidina (0,96 ml, 9,75 mmols) em DCM (10 ml) foram adicionados ácido acético, reagente de ACS (0,88 ml, 14,62 mmols) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (1,55 g, 7,31 mmols). Após a mistura ser agitada durante 2 h em temperatura ambiente, a mistura foi extinta com $NaHCO_3$ sat. e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas para fornecer 1-acetil-1'-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[azetidina-3,3'-indolin]-2'-ona, que foi usada na etapa seguinte sem outra purificação.

Procedimento 33: Preparação dos compostos de Fórmula (27) de acordo com o Esquema de Reação VI

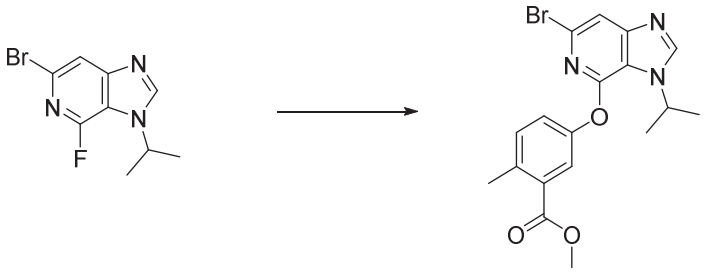


A. Preparação de ácido 5-((6-(1-acetil-2'-oxo-1'-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[azetidina-3,3'-indolin]-6'-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzoico

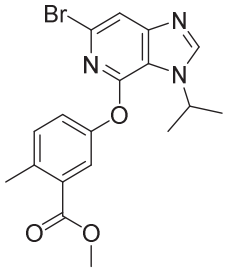


[001375] A uma mistura de 1-acetil-1'-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[azetidina-3,3'-indolin]-2'-ona (0,5 g, 1,04 mmols), ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzoico (0,25 g, 0,63 mmols) e $Pd(PPh_3)_4$ (120,51 mg, 0,1 mmols) em um tubo selado foram adicionados Na_2CO_3 a 2M (3,65 ml) e DME (10 ml). Após a mistura ser aquecida a 90 ºC durante 1 h, a mistura foi diluída com EtOAc e água. À mistura resultante foi adicionado ácido cítrico para ajustar o pH para aproximadamente 6. As camadas orgânicas foram extraídas com DCM e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas e purificadas por cromatografia rápida (100% de DCM a 100% de MeOH) para fornecer ácido 5-((6-(1-acetil-2'-oxo-1'-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[azetidina-3,3'-indolin]-6'-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzoico.

Procedimento 34: Preparação dos compostos de Fórmula (9) mostrada nos Esquemas de Reação I

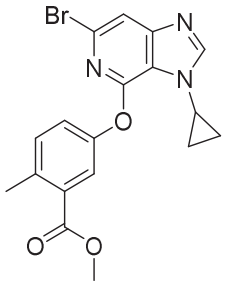


A. Preparação de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)óxi)-2-metilbenzoato de metila



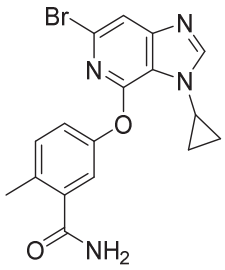
[001376] A uma mistura de 6-bromo-4-fluoro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina (150 mg, 0,58 mmols) e 5-hidróxi-2-metilbenzoato de metila em DMF (3 mL) foi adicionado carbonato de césio (568 mg, 1,7 mmols). Após agitar durante 1 h a 100°C, a reação foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)óxi)-2-metilbenzoato de metila.

[001377] Seguinte composto foi preparado usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3-ciclopropil-4-fluoro-3H-imidazo[4,5-c]piridina e carbonato de potássio foram usados em vez de 6-bromo-4-fluoro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina e carbonato de césio, respectivamente:



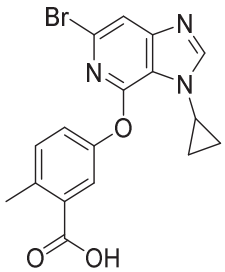
[001378] 5-((6-bromo-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)óxi)-2-metilbenzoato de metila

[001379] O seguinte composto foi preparado usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3-ciclopropil-4-fluoro-3H-imidazo[4,5-c]piridina, 5-hidróxi-2-metilbenzamida e carbonato de potássio foram usados em vez de 6-bromo-4-fluoro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina, 5-hidróxi-2-metilbenzoato de metila e carbonato de césio, respectivamente:



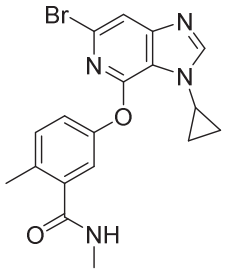
[001380] 5-((6-Bromo-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)óxi)-2-metilbenzamida

B Preparação de ácido 5-((6-bromo-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)óxi)-2-metilbenzoico



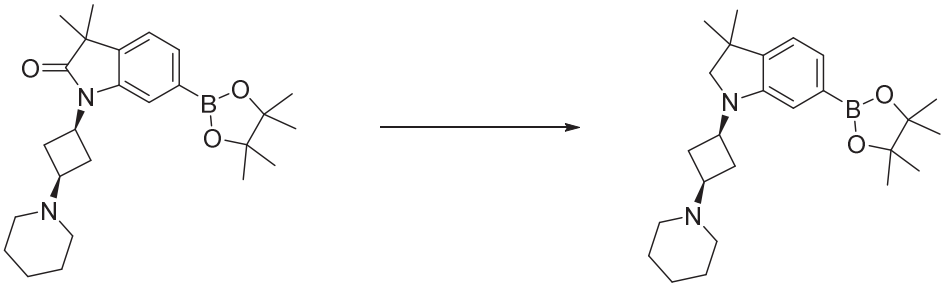
[001381] Em um frasconete foram colocados 5-((6-bromo-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)óxi)-2-metilbenzoato de metila (784,4 mg, 2,0 mmols) e hidróxido de lítio (818 mg, 20 mmols) em THF (10 mL)/água (5 mL). A mistura foi aquecida a 60 ºC durante 16 h, resfriado para temperatura ambiente, concentradas e usado na etapa seguinte sem purificação.

C. Preparação de 5-((6-bromo-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)óxi)-N,2-dimetilbenzamida

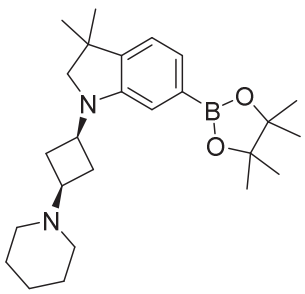


[001382] Em um frasconete foram colocados ácido 5-((6-bromo-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)óxi)-2-metilbenzoico (769 mg, 2,0 mmols), cloridrato de metilamina (668 mg, 9,9 mmols), dietilisopropilamina (4,2 mL, 24 mmols) e HATU (3774 mg, 9,9 mmols) em ACN (20 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida, a mistura foi extinta com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas, concentrada e purificada por cromatografia rápida (100% de Hexano a 100% de EtOAc em seguida, 100% de DCM a 100% de MeOH) para fornecer 5-((6-bromo-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)óxi)-N,2-dimetilbenzamida.

Procedimento 35: Preparação dos compostos de Fórmula (13) de acordo com o Esquema de Reação I

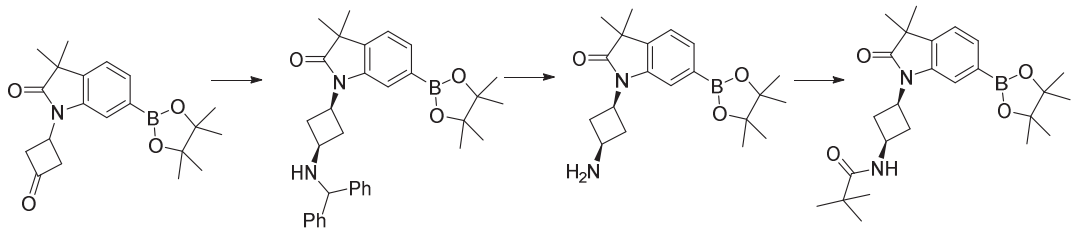


A. Preparação de 3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina

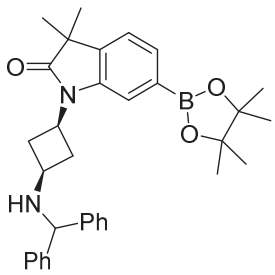


[001383] Em um frasconete de 20 mL foi colocada 3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (490 mg, 1,15 mmols) em tolueno (5 ml). A este foi adicionado Red-Al 60% de peso em tolueno (563,25 µl, 2,89 mmols). A mistura foi aquecida a 85 ºC durante 2 h e em seguida, extinta com $NaHCO_3$ sat. A este foi adicionado Na_2SO_4 e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h e em seguida, filtrada. O filtrado foi concentrado e usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Procedimento 36: Preparação dos compostos de Fórmula (13) de acordo com o Esquema de Reação I



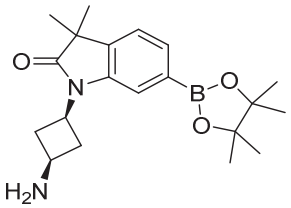
A. Preparação de 1-((1s,3s)-3-(benzidrilamino)ciclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



[001384] A uma solução em agitação de 3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (10 g, 28,1 mmols), difenilmetanamina (9,7 ml, 56,3 mmols) e ácido acético (4,87 ml, 84,5 mmols) em DCE (100 ml) foi adicionado $Na(OAc)_3$ (8,9 g, 42,2 mmols). A suspensão resultante foi agitada durante a noite em seguida, extinta com $NaHCO_3$ satd. A mistura foi filtrada e em seguida a camada aquosa foi extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi secada sobre Na_2SO_4, filtrada, em

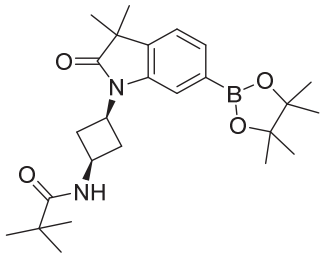
seguida concentrada para fornecer 1-((1s,3s)-3-(benzidrilamino)ciclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona, que foi usada na etapa seguinte sem outra purificação.

B. Preparação de 1-((1s,3s)-3-aminociclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



[001385] A uma solução de 1-((1s,3s)-3-(benzidrilamino)ciclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (23,2 g) em MeOH (30 ml) em garrafa Parr foi adicionado Pd/C (10% p/p, 3,0 g, 2,8 mmols). Em seguida, a garrafa foi ligada ao agitador Parr, carregada com H_2 (40 psi) e agitada durante a noite. A suspensão resultante foi filtrada através de celite em seguida, concentrada para fornecer o produto cru. O resíduo foi redissolvido com Et_2O (200 ml) e HCl a 4 N (dioxano, 28,2 ml, 112,6 mmols) foi adicionado lentamente a 0ºC enquanto agitando. Após 30 min, o resíduo foi filtrado e secado para fornecer 1-((1s,3s)-3-aminociclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona.

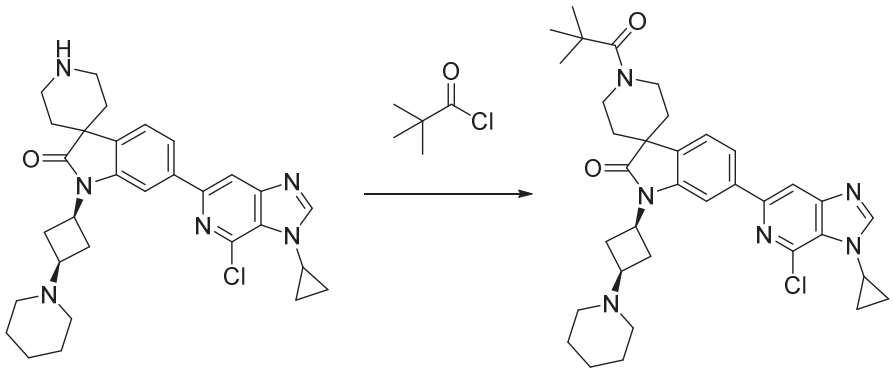
C. Preparação de N-((1s,3s)-3-(3,3-dimetil-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-1-il)ciclobutil)pivalamida



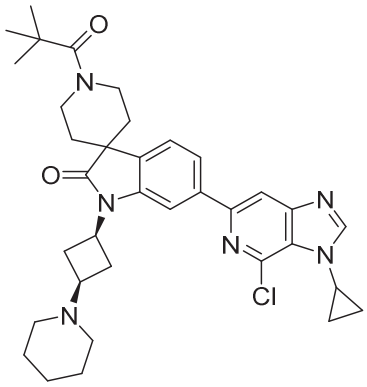
[001386] A uma solução de 1-((1s,3s)-3-aminociclobutil)-3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (2,9 g, 6,9 mmols) e trietilamina (4,8 mL, 34,6 mmols) em DCM (70 mL) foi

adicionado cloreto de pivaloíla gota a gota durante 10 min. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida, a mistura de reação foi carregada em uma coluna de sílica-gel e purificada (100% de Hexano a 60% de EtOAc em Hexano) para fornecer N-((1s,3s)-3-(3,3-dimetil-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-1-il)ciclobutil)pivalamida.

Procedimento 37: Preparação dos compostos de Fórmula (14) de acordo com Esquemas de Reação II e IV



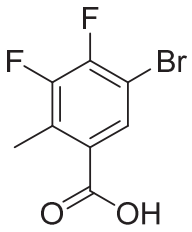
A. Preparação de 6-(4-cloro-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1'-pivaloylespiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



[001387] A uma suspensão de 6-(4-cloro-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (0,092 g, 0,16 mmols) em DCM (2 mL) foi adicionado trietilamina (0,23 mL, 1,6 mmols) seguida por cloreto de pivaloíla (0,03 mL, 0,24 mmols). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h e em

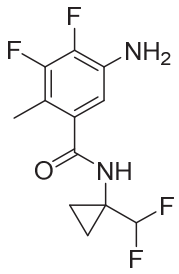
seguida foi extinta com água e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (Na_2SO_4) e concentradas para fornecer 6-(4-cloro-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1'-pivaloylespiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona, que foi usada na etapa seguinte sem outra purificação.

Procedimento 38: Preparação de ácido 5-bromo-3,4-difluoro-2-metilbenzoico



[001388] A uma solução de tetrametilpiperidina (2,67 mL, 15,8 mmols) em THF (10 mL) a 0ºC foi prontamente adicionado gota a gota n-butil-lítio (6,60 mL, 15,2 mmols). A mistura foi agitada durante 15 min. Em seguida, a mistura foi gota a gota adicionada a uma solução de ácido 3-bromo-4,5-difluorobenzoico (1,50 g, 6,33 mmols) em THF (90 mL) a -78ºC. A mistura de reação resultante foi agitada a -78 ºC durante 30 min seguida pela adição de iodometano (1,97 mL, 31,7 mmols). A mistura de reação foi lentamente aquecida para temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente durante 16 h. A mistura foi extinta com H_2O, acidificada com HCl a 2 M e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, concentradas e usadas na etapa seguinte sem outra purificação.

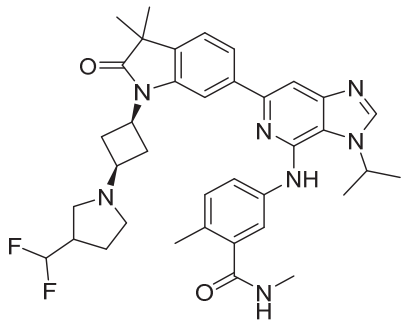
Procedimento 39: Preparação de 5-amino-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida



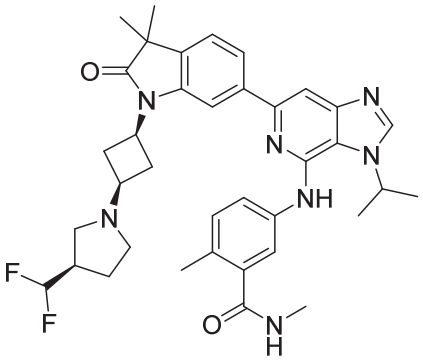
[001389] Em um frasconete foram colocados 5-bromo-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (100 mg, 0,29 mmols), $Pd_2(dba)_3$ (13 mg, 0,015 mmols), XantPhos (17 mg, 0,029 mmols), benzofenona imina (0,055 mL, 0,33 mmols) e carbonato de césio (287 mg, 0,88 mmols) em dioxano (2 mL). A mistura foi desgaseificada com argônio e foi aquecida a 90ºC durante 18 h. Após resfriar para temperatura ambiente, a mistura foi vertida em água e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (MgSO4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O intermediário de imina resultante foi dissolvido em THF (3 mL) seguida pela adição de HCl a 2 M em água (1,1 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e em seguida, concentrada em vácuo. Ao resíduo resultante foram adicionados acetato de etila e $NaHCO_3$ sat.. As camadas foram separadas e extraídas com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas ($MgSO_4$), filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia rápida (0,5% NEt_3 em DCM/MeOH) para fornecer 5-amino-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

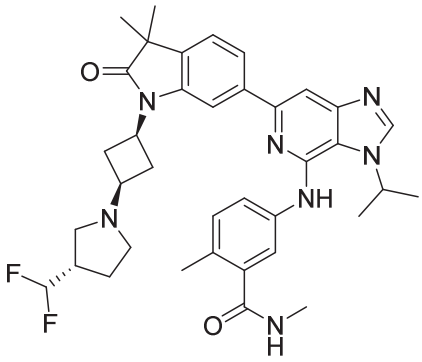
Resolução Quiral

[001390] 1. Separação dos isômeros de 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-(difluorometil)pirrolidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida



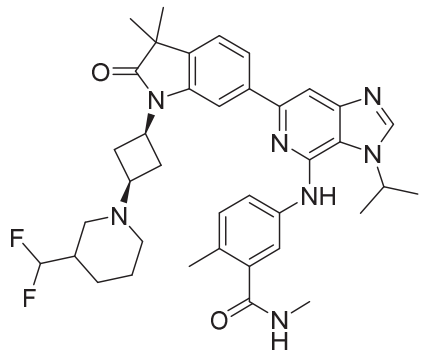
[001391] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-(difluorometil)pirrolidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida (Exemplo 104) foi separada em coluna CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm em 35% de MeOH (modificado com NH_3 a 10 mM)/CO_2 a 60 mL/min para fornecer os dois únicos isômeros:



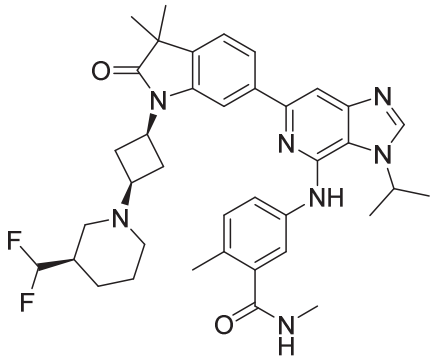


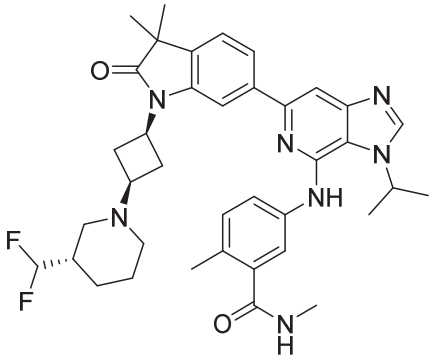
Nome	Método de separação	Pico #	Exemplo #
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-(difluorometil)pirrolidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida	Coluna CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm em 35% de MeOH (modificado com 10 mM NH_3)/CO_2 a 60 mL/min	1° pico de eluição	**Exemplo 104A**
		2ª pico de eluição	**Exemplo 104B**

[001392] 2. Separação dos isômeros de 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-(difluorometil)piperidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida



[001393] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-(difluorometil)piperidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida (Exemplo 105) foi separada na coluna CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm em 35% de MeOH (modificado com NH_3 a 10 mM)/CO_2 a 60 mL/min para fornecer os dois únicos isômeros:

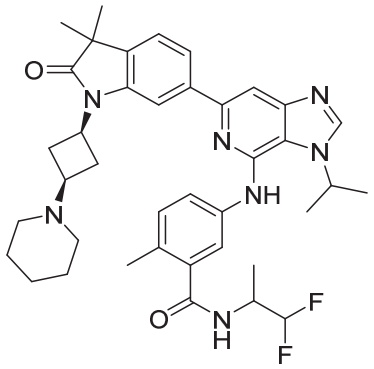




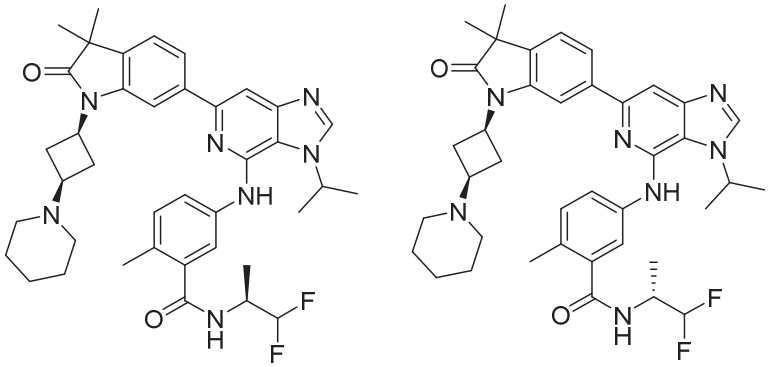
Nome	Método de separação	Pico#	Exemplo #
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-(difluorometil)piperidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida	Coluna CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm em 35% de MeOH (modificado com NH_3 a 10 mM)/CO_2 a 60 mL/min	pico de 1ª eluição	**Exemplo 105A**
		pico de 2ª eluição	**Exemplo 105B**

[001394] 3. Separação dos isômeros de N-(1,1-difluoropropan-2-il)-5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-

isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida

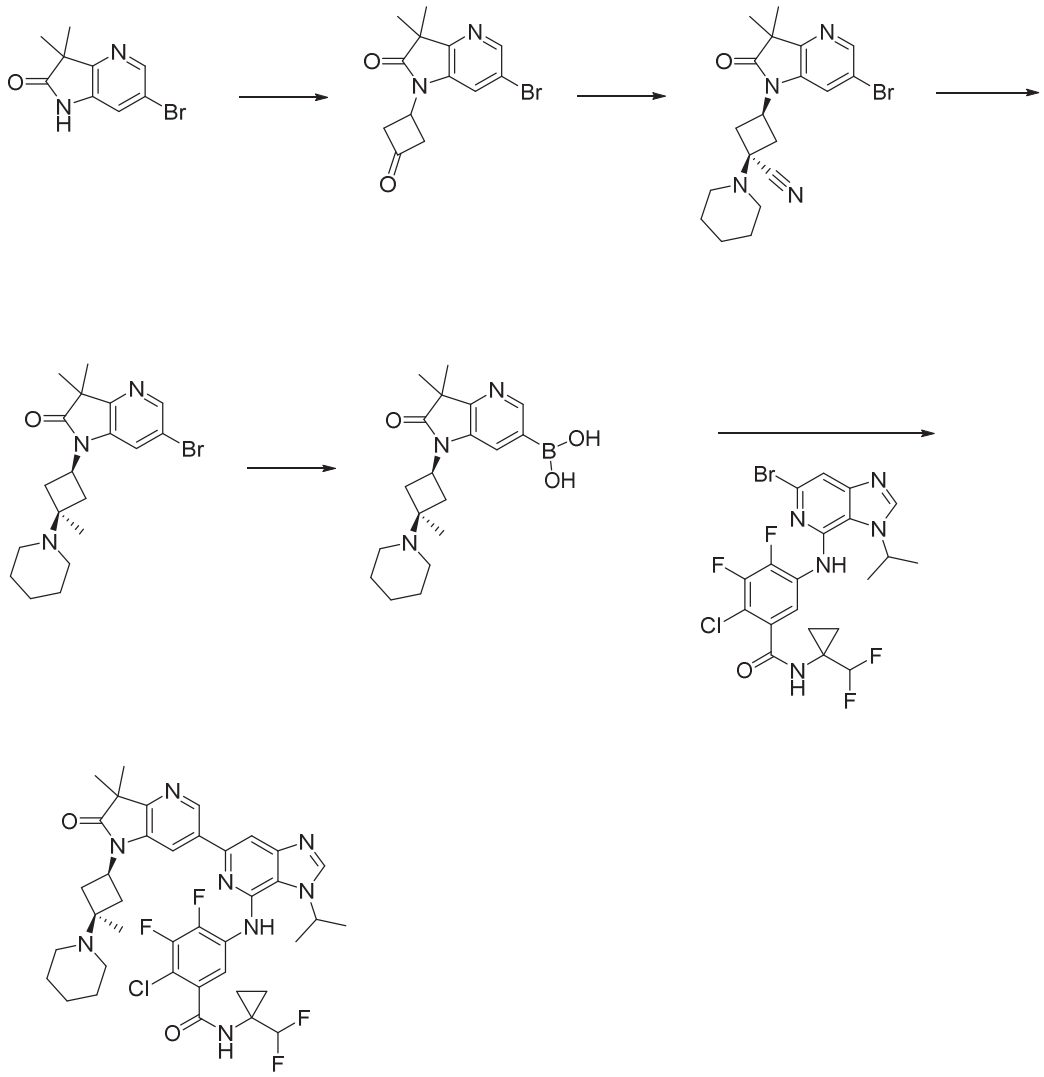


[001395] N-(1,1-difluoropropan-2-il)-5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida (Exemplo 21) foi separada na coluna CHIRALPAK IC SFC 5um 21x250mm em 50% de MeOH-NH_3 a 60 mL/min para fornecer os dois únicos isômeros:

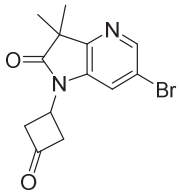


Nome	Método de separação	Pico#	Exemplo #
N-(1,1-difluoropropan-2-il)-5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida	Coluna CHIRALPAK IC SFC 5um 21x250mm em 50% de MeOH-NH_3 a 60 mL/min	pico de 1ª eluição	**Exemplo 21A**
		pico de 2ª eluição	**Exemplo 21B**

Procedimento 40: Preparação dos compostos de Fórmula 1 de acordo com o Esquema de Reação VIII



A. Preparação de 6-bromo-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona

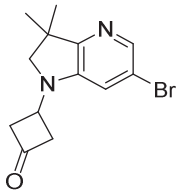


[001396] Em um frasco de base redonda foram colocados comercialmente disponível 6-bromo-3,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona (15 g, 62 mmols) e K_2CO_3 (13 g, 93 mmols) in acetonitrila (140 mL) sob nitrogênio. A este foi lentamente adicionado 3-bromociclobutanona (6,8 mL, 75 mmols). Após agitar em temperatura ambiente durante 1 h, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. Ao sólido resultante foi adicionada acetonitrila. Após agitar a mistura

durante 30 min, o precipitado foi filtrado para fornecer 6-bromo-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

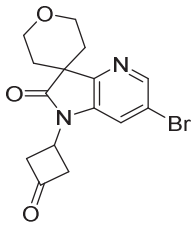
[001397] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar.

[001398] 3-(6-Bromo-3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutan-1-ona



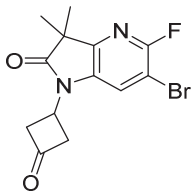
[001399] 3-(6-Bromo-3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutan-1-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

[001400] 6'-Bromo-1'-(3-oxociclobutil)-2,3,5,6-tetra-hidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona



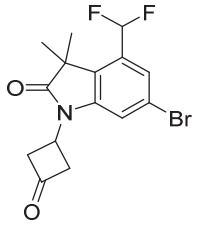
[001401] 6'-Bromo-1'-(3-oxociclobutil)-2,3,5,6-tetra-hidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6'-bromo-2,3,5,6-tetra-hidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

[001402] 6-Bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



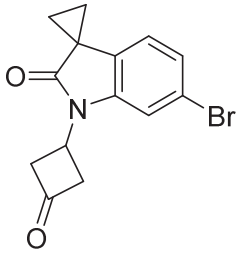
[001403] 6-Bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

[001404] 6-Bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



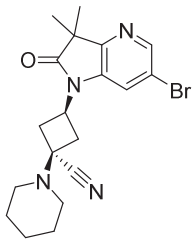
[001405] 6-bromo-4-(difluorometil)-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)indolin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-4-(difluorometil)-3,3-dimetilindolin-2-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

[001406] 6'-bromo-1'-(3-oxociclobutil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



[001407] 6’-bromo-1’-(3-oxociclobutil)espiro[ciclopropano-1,3’-indolin]-2’-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6’-bromoespiro[ciclopropano-1,3’-indolin]-2’-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

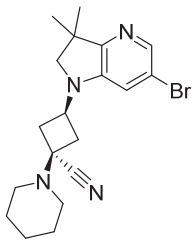
B. Preparação de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila



[001408] Em um frasco de fundo redondo foi colocado 6-bromo-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona (20 g, 65 mmols) em ácido acético (110 mL). A este foram adicionados piperidina (7,7 mL, 78 mmols) e TMS-CN (16 mL, 130 mmols) a 0 °C. A mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 18 h. Em seguida, ela foi concentrada, diluída com EtOAc e filtrada. O sólido foi redissolvido em DCM, lavado com $NaHCO_3$ sat. e salmoura, secado (Na_2SO_4) e concentrado para fornecer (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

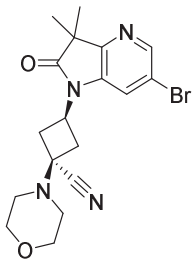
[001409] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar.

(i) (1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila



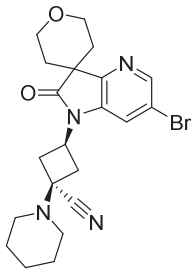
[001410] (1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 3-(6-bromo-3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutan-1-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

(ii) (1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-morfolinociclobutano-1-carbonitrila



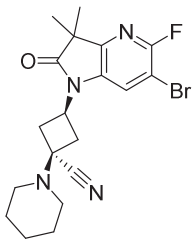
[001411] (1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-morfolinociclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que morfolina foi usada em vez de piperidina.

(iii) (1s,3s)-3-(6'-Bromo-2'-oxo-2,3,5,6-tetra-hidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-1'(2'H)-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila



[001412] (1s,3s)-3-(6'-Bromo-2'-oxo-2,3,5,6-tetra-hidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-1'(2'H)-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6'-bromo-1'-(3-oxociclobutil)-2,3,5,6-tetra-hidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

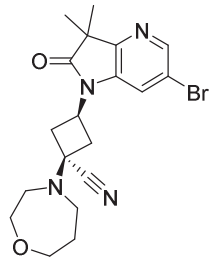
(iv) (1s,3s)-3-(6-Bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila



[001413] (1s,3s)-3-(6-Bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-

1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

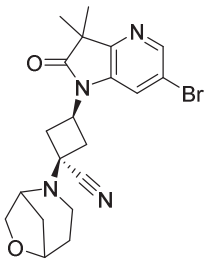
C. Preparação de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(1,4-oxazepan-4-il)ciclobutano-1-carbonitrila



[001414] Em um frasconete de 20 mL foram colocados 6-bromo-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona (1,0 g, 3,2 mmols), cloridrato de 1,4-oxazepano (0,53 g, 3,9 mmols), $Ti(OiPr)_4$ (1,9 mL, 6,5 mmols) em AcOH (5 mL). Após agitar em temperatura ambiente durante 5 min, a mistura foi resfriada para 0 °C seguida pela adição de TMS-CN (0,81 mL, 6,5 mmols). A mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 16 h. Em seguida, ela foi concentrada, diluída com DCM e $NaHCO_3$ sat. e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas através de uma almofada de Celite, concentradas e purificadas por cromatografia rápida (100% de DCM a 100% de EtOAc) para fornecer (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(1,4-oxazepan-4-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

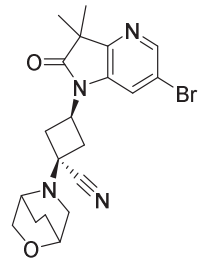
[001415] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar.

[001416] (i) (1s,3s)-1-(6-Oxa-2-azabiciclo[3,2.1]octan-2-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila



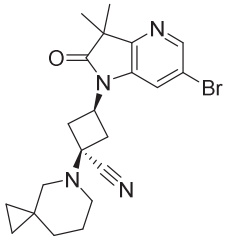
[001417] (1s,3s)-1-(6-Oxa-2-azabiciclo[3,2.1]octan-2-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de 6-oxa-2-azabiciclo[3,2.1]octano foi usado em vez de cloridrato de 1,4-oxazepano.

[001418] (ii) (1s,3s)-1-(2-Oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octan-5-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila



[001419] (1s,3s)-1-(2-Oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octan-5-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octano foi usado em vez de cloridrato de 1,4-oxazepano.

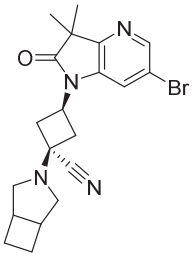
[001420] (iii) (1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutano-1-carbonitrila



[001421] (1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-

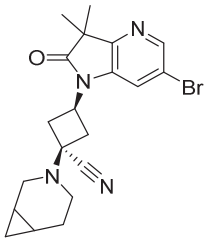
pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de 5-azaespiro[2,5]octano foi usado em vez de cloridrato de 1,4-oxazepano.

[001422] (iv) (1s,3s)-1-(3-Azabiciclo[3,2,0]heptan-3-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila



[001423] (1s,3s)-1-(3-Azabiciclo[3,2,0]heptan-3-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de 3-azabiciclo[3,2,0]heptano foi usado em vez de cloridrato de 1,4-oxazepano.

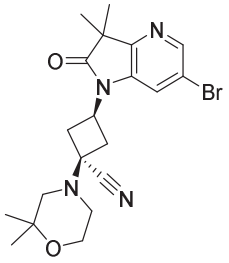
[001424] (v) (1s,3s)-1-(3-Azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila



[001425] (1s,3s)-1-(3-Azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de 3-azabiciclo[4,1,0]heptano foi usado em vez de cloridrato de 1,4-oxazepano.

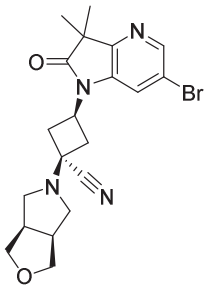
[001426] (vi) (1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-

pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(2,2-dimetilmorfolino)ciclobutano-1-carbonitrila



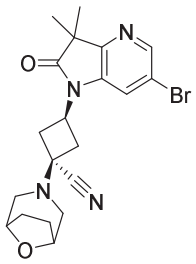
[001427] (1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(2,2-dimetilmorfolino)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de 2,2-dimetilmorfolina foi usado em vez de cloridrato de 1,4-oxazepano.

[001428] (vii) (1s,3S)-3-(6-Bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-((3aR,6aS)-tetra-hidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)ciclobutano-1-carbonitrila



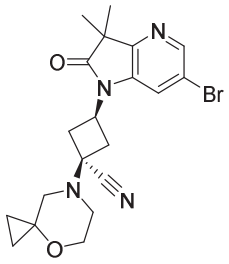
[001429] (1s,3S)-3-(6-Bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-((3aR,6aS)-tetra-hidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de hexa-hidro-1H-furo[3,4-c]pirrol foi usado em vez de cloridrato de 1,4-oxazepano.

[001430] (viii) (1s,3s)-1-(8-Oxa-3-azabiciclo[3,2.1]octan-3-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila



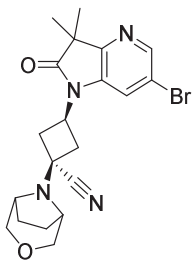
[001431] (1s,3s)-1-(8-Oxa-3-azabiciclo[3,2.1]octan-3-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de 8-oxa-3-azabiciclo[3,2.1]octano foi usado em vez de cloridrato de 1,4-oxazepano.

[001432] (ix) (1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(4-oxa-7-azaespiro[2,5]octan-7-il)ciclobutano-1-carbonitrila



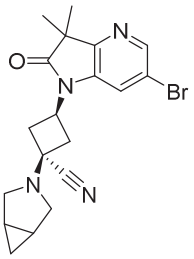
[001433] (1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(4-oxa-7-azaespiro[2,5]octan-7-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de 4-oxa-7-azaespiro[2,5]octano foi usado em vez de cloridrato de 1,4-oxazepano.

[001434] (x) (1s,3s)-1-(3-Oxa-8-azabiciclo[3,2.1]octan-8-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila



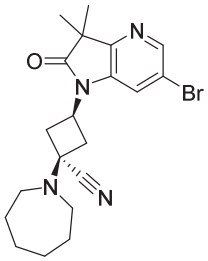
[001435] (1s,3s)-1-(3-Oxa-8-azabiciclo[3,2.1]octan-8-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de 3-oxa-8-azabiciclo[3,2.1]octano foi usado em vez de cloridrato de 1,4-oxazepano.

[001436] (xi) (1s,3s)-1-(3-Azabiciclo[3,1,0]hexan-3-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila



[001437] (1s,3s)-1-(3-Azabiciclo[3,1,0]hexan-3-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de 3-azabiciclo[3,1,0]hexano foi usado em vez de cloridrato de 1,4-oxazepano.

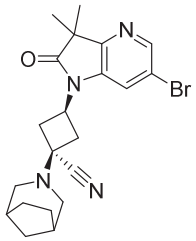
[001438] (xii) (1s,3s)-1-(Azepan-1-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila



[001439] (1s,3s)-1-(Azepan-1-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que azepano foi usado em vez de cloridrato de 1,4-oxazepano.

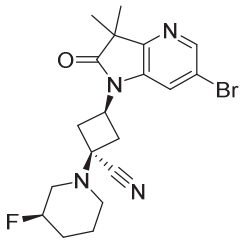
[001440] (xiii) (1s,3s)-1-(3-Azabiciclo[3,2.1]octan-3-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-

carbonitrila



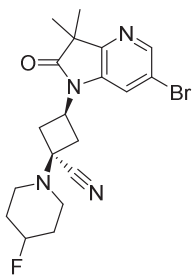
[001441] (1s,3s)-1-(3-Azabiciclo[3,2.1]octan-3-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 3-azabiciclo[3,2.1]octano foi usado em vez de cloridrato de 1,4-oxazepano.

[001442] (xiv) (1s,3S)-3-(6-Bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila



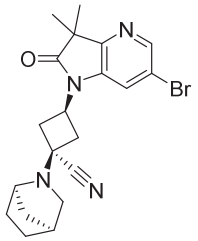
[001443] (1s,3S)-3-(6-Bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (R)-3-fluoropiperidina foi usada em vez de cloridrato de 1,4-oxazepano.

[001444] (xv) (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila



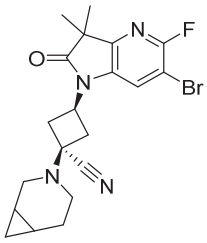
[001445] (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 4-fluoropiperidina foi usada em vez de cloridrato de 1,4-oxazepano.

[001446] (xvi) (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila



[001447] (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de (1R,4S)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano foi usado em vez de cloridrato de 1,4-oxazepano.

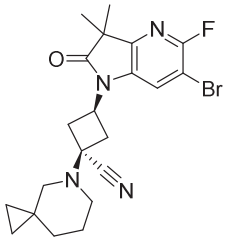
[001448] (xvii) (1s,3s)-1-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-(6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila



[001449] (1s,3s)-1-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-(6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de 3-azabiciclo[4,1,0]heptano e 6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foram usadas em vez de cloridrato de 1,4-oxazepano e 6-bromo-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-

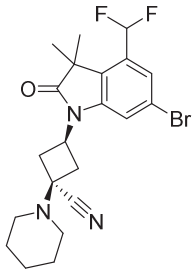
b]piridin-2-ona, respectivamente.

[001450] (xviii) (1s,3s)-3-(6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutano-1-carbonitrila



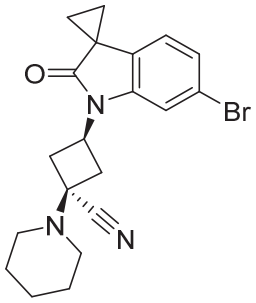
[001451] (1s,3s)-3-(6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de 5-azaespiro[2,5]octano e 6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foram usadas em vez de cloridrato de 1,4-oxazepano e 6-bromo-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona, respectivamente.

[001452] (xix) (1s,3s)-3-(6-bromo-4-(difluorometil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila



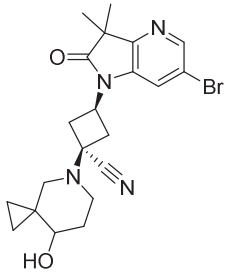
[001453] (1s,3s)-3-(6-bromo-4-(difluorometil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-4-(difluorometil)-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)indolin-2-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

[001454] (xx) (1s,3s)-3-(6'-bromo-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-1'-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila



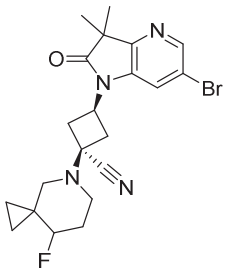
[001455] (1s,3s)-3-(6'-bromo-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-1'-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6'-bromo-1'-(3-oxociclobutil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

[001456] (xxi) (1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(8-hidróxi-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutano-1-carbonitrila



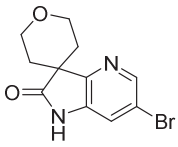
[001457] (1s,3s)-3-(6-Bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(8-hidróxi-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi preparada usando um procedimento similar, exceto que a reação foi realizada com cloridrato de 5-azaespiro[2,5]octan-8-ol a 40°C em vez de cloridrato de 1,4-oxazepano em temperatura ambiente.

D. Preparação de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(8-fluoro-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutano-1-carbonitrila



[001458] Em um frasco de 25 mL foi colocada 3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(8-hidróxi-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutanocarbonitrila (0,16 g, 0,36 mmols) em DCM (2 mL). A esta mistura foi adicionado trifluoreto de (dietilamino)enxofre (0,090 ml, 0,72 mmols) a 0 ºC. Após a mistura aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 1 h, ela foi extinta com K_2CO_3 sat.e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), concentradas e purificadas por cromatografia rápida (100% de DCM a 100% de EtOAc) para fornecer (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(8-fluoro-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

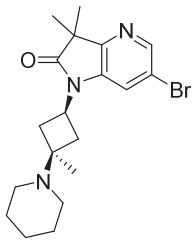
E. Preparação de 6'-bromo-2,3,5,6-tetra-hidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona



[001459] Em um frasco de 250 mL, de único gargalo, de fundo redondo foram colocados 6-bromo-1,3-di-hidropirrolo[3,2-b]piridin-2-ona comercialmente disponível (1,0 g, 4,7 mmols) e N,N,N′,N′-tetrametiletilenediamina (1,4 mL, 9,0 mmols) em THF (20 mL). A mistura foi resfriada para -78 ºC e a esta foi gota a gota adicionada uma solução de n-BuLi (4,7 mL, 12 mmol, 2,5 M). A mistura de reação resultante foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 18 h. Em seguida, ela foi extinta com NH_4Cl sat. e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4),

concentradas e purificada por cromatografia rápida (100% de Hexano a 100% de EtOAc) para fornecer 6'-bromo-2,3,5,6-tetra-hidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona.

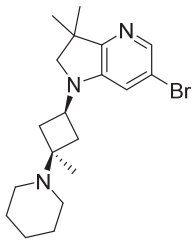
F. Preparação de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



[001460] Em um frasco de fundo redondo, gargalo único, 500 mL foram colocados (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila (5,0 g, 12 mmols) e AgOTf (5,1 g, 20 mmols) em THF (100 ml) sob nitrogênio. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 min e em seguida, ela foi resfriada para -78ºC. A esta foi gota a gota adicionado MeMgBr (12 mL, 3,0 M em éter). Em seguida, ela foi imediatamente aquecida para -10ºC. Após agitar a -10ºC durante 15 min, a mistura de reação foi extinta com NH_4Cl sat. e $NaHCO_3$ sat. e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas, concentrada e purificada por cromatografia rápida (100% de DCM a 100% de EtOAc) para fornecer 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

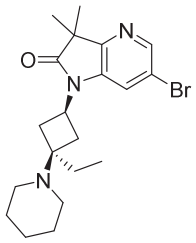
[001461] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar.

[001462] (i) 6-Bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina



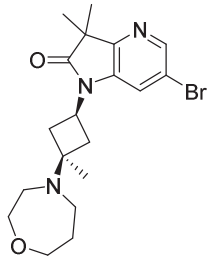
[001463] 6-Bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

[001464] (ii) 6-Bromo-1-((1r,3s)-3-etil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



[001465] 6-Bromo-1-((1r,3s)-3-etil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que EtMgBr foi usado em vez de MeMgBr.

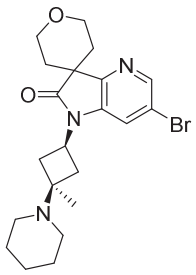
[001466] (iii) 6-Bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(1,4-oxazepan-4-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



[001467] 6-Bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(1,4-oxazepan-4-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada

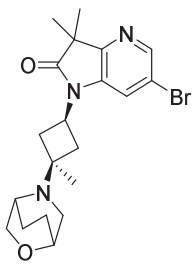
usando um procedimento similar, exceto que (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(1,4-oxazepan-4-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

[001468] (iv) 6'-Bromo-1'-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2,3,5,6-tetra-hidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona



[001469] 6'-Bromo-1'-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2,3,5,6-tetra-hidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3s)-3-(6'-bromo-2'-oxo-2,3,5,6-tetra-hidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-1'(2'H)-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

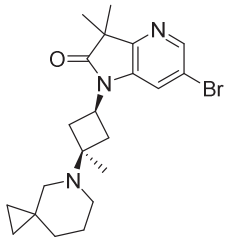
[001470] (v) 1-((1s,3s)-3-(2-Oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octan-5-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



[001471] 1-((1s,3s)-3-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octan-5-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3s)-1-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octan-5-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-

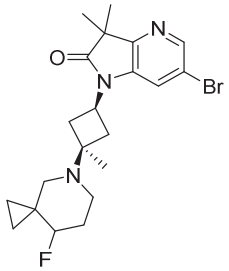
oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

[001472] (vi) 6-Bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



[001473] 6-Bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

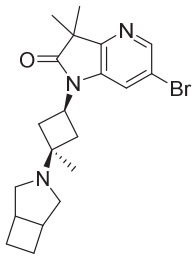
[001474] (vii) 6-Bromo-1-((1s,3s)-3-(8-fluoro-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



[001475] 6-Bromo-1-((1s,3s)-3-(8-fluoro-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(8-fluoro-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada

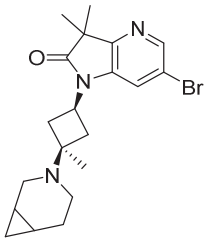
em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

[001476] (viii) 1-((1s,3s)-3-(3-Azabiciclo[3,2,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



[001477] 1-((1s,3s)-3-(3-Azabiciclo[3,2,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3s)-1-(3-azabiciclo[3,2,0]heptan-3-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

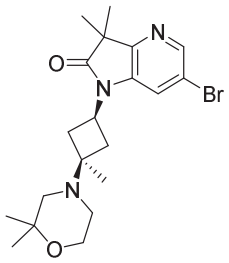
[001478] (ix) 1-((1s,3s)-3-(3-Azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



[001479] 1-((1s,3s)-3-(3-Azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3s)-1-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-

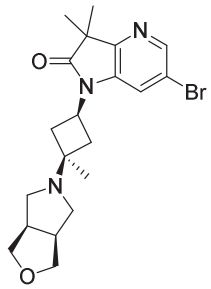
pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

[001480] (x) 6-Bromo-1-((1s,3s)-3-(2,2-dimetilmorfolino)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



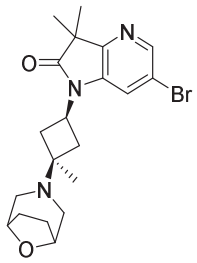
[001481] 6-Bromo-1-((1s,3s)-3-(2,2-dimetilmorfolino)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(2,2-dimetilmorfolino)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

[001482] (xi) 6-Bromo-3,3-dimetil-1-((1S,3s)-3-metil-3-((3aR,6aS)-tetra-hidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



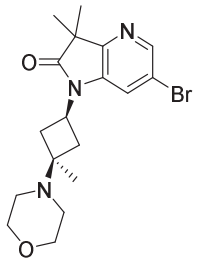
[001483] 6-Bromo-3,3-dimetil-1-((1S,3s)-3-metil-3-((3aR,6aS)-tetra-hidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3S)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-((3aR,6aS)-tetra-hidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

[001484] (xii) 1-((1s,3s)-3-(8-Oxa-3-azabiciclo[3,2.1]octan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



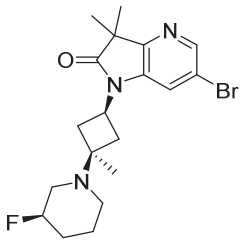
[001485] 1-((1s,3s)-3-(8-Oxa-3-azabiciclo[3,2.1]octan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3s)-1-(8-oxa-3-azabiciclo[3,2.1]octan-3-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

[001486] (xiii) 6-Bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-morfolinociclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



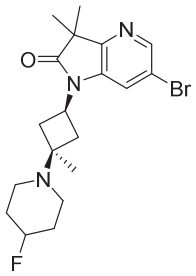
[001487] 6-Bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-morfolinociclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-morfolinociclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

[001488] (xiv) 6-Bromo-1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



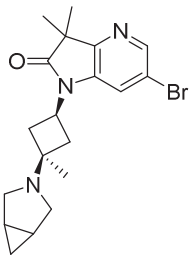
[001489] 6-Bromo-1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3S)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

[001490] (xv) 6-Bromo-1-((1s,3s)-3-(4-fluoropiperidin-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



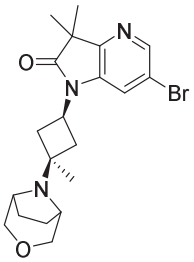
[001491] 6-Bromo-1-((1s,3s)-3-(4-fluoropiperidin-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

[001492] (xvi) 1-((1s,3s)-3-(3-Azabiciclo[3,1,0]hexan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



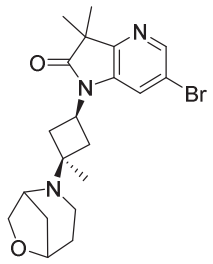
[001493] 1-((1s,3s)-3-(3-Azabiciclo[3,1,0]hexan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3s)-1-(3-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

[001494] (xvii) 1-((1s,3s)-3-(3-Oxa-8-azabiciclo[3,2.1]octan-8-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



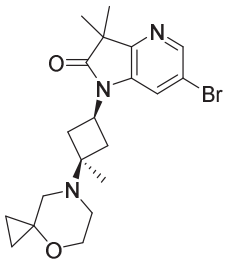
[001495] 1-((1s,3s)-3-(3-Oxa-8-azabiciclo[3,2.1]octan-8-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3s)-1-(3-oxa-8-azabiciclo[3,2.1]octan-8-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

[001496] (xviii) 1-((1s,3s)-3-(6-Oxa-2-azabiciclo[3,2.1]octan-2-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



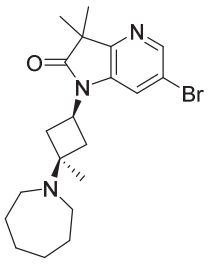
[001497] 1-((1s,3s)-3-(6-Oxa-2-azabiciclo[3,2.1]octan-2-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3s)-1-(6-oxa-2-azabiciclo[3,2.1]octan-2-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

[001498] (xix) 6-Bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(4-oxa-7-azaespiro[2,5]octan-7-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



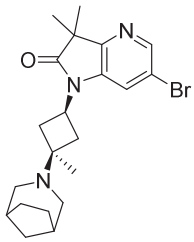
[001499] 6-Bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(4-oxa-7-azaespiro[2,5]octan-7-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(4-oxa-7-azaespiro[2,5]octan-7-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

[001500] (xx) 1-((1s,3s)-3-(Azepan-1-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



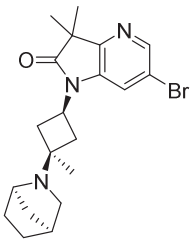
[001501] 1-((1s,3s)-3-(Azepan-1-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3s)-1-(azepan-1-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

[001502] (xxi) 1-((1s,3s)-3-(3-Azabiciclo[3,2.1]octan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



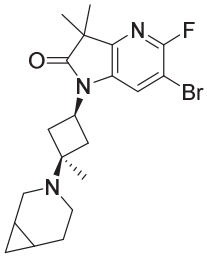
[001503] 1-((1s,3s)-3-(3-Azabiciclo[3,2.1]octan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3s)-1-(3-azabiciclo[3,2.1]octan-3-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

[001504] (xxii) 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



[001505] 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3S)-1-((1R,4S)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

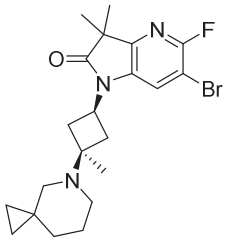
[001506] (xxiii) 1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



[001507] 1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3s)-1-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-(6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

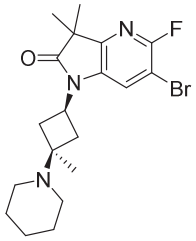
[001508] (xxiv) 6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-

2-ona



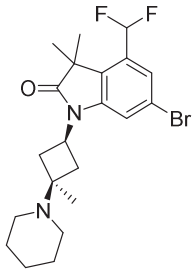
[001509] 6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3s)-3-(6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

[001510] (xxv) 6-Bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



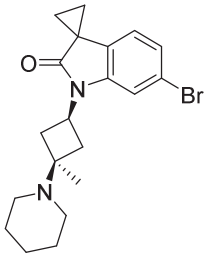
[001511] 6-Bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3s)-3-(6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

[001512] (xxvi) 6-bromo-4-(difluorometil)-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona



[001513] 6-bromo-4-(difluorometil)-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3s)-3-(6-bromo-4-(difluorometil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

[001514] (xxvii) 6'-bromo-1'-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



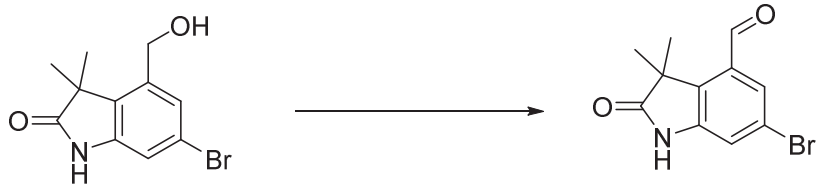
[001515] 6'-bromo-1'-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que (1s,3s)-3-(6'-bromo-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-1'-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila foi usada em vez de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila.

G. Preparação de 6-bromo-4-(hidroximetil)-3,3-dimetilindolin-2-ona

[001516] Em um frasco de 100 mL, de fundo redondo, de gargalo

único foi colocado 6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-indolina-4-carboxilato de metila (2,6 g, 8,7 mmols) em MeOH (17 mL). A este foi adicionado $NaBH_4$ (3,4 g, 88 mmols) e a mistura resultante foi aquecida a 50ºC durante 18 h. Em seguida, ela foi resfriada para RT, concentrada e diluída com DCM e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na_2SO_4), filtrada, concentrada e usada na etapa seguinte sem purificação.

H. Preparação de 6-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolina-4-carbaldeído



[001517] Em um frasco de 100 mL, de fundo redondo, de gargalo único foi colocada 6-bromo-4-(hidroximetil)-3,3-dimetil-indolin-2-ona (1,8 g, 6,6 mmols) em DCM (26 mL). A este foi adicionado Dess Martin periodinano (4,2 g, 10 mmols) e a mistura resultante foi agitada em RT durante 18 h. Em seguida, ela foi extraída com DCM e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (Na_2SO_4), filtradas, concentradas e usado na etapa seguinte sem purificação.

I. Preparação de 6-bromo-4-(difluorometil)-3,3-dimetilindolin-2-ona

[001518] Em um frasco de 100 mL, de fundo redondo, de gargalo único foi colocado 6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-indolina-4-carbaldeído (0,8 g, 3,0 mmols) em DCM (15 mL). A este foi adicionada solução de "Deoxo-Flúor" (1,0 g, 4,4 mmols) e a mistura resultante foi agitada em RT durante 18 h. Em seguida, ela foi extraída com DCM e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas

(Na_2SO_4), filtradas, concentradas e purificadas usando cromatografia rápida (100% de Hexano a 100% de EtOAc em seguida, 100% de DCM a 100% de MeOH) para fornecer 6-bromo-4-(difluorometil)-3,3-dimetilindolin-2-ona.

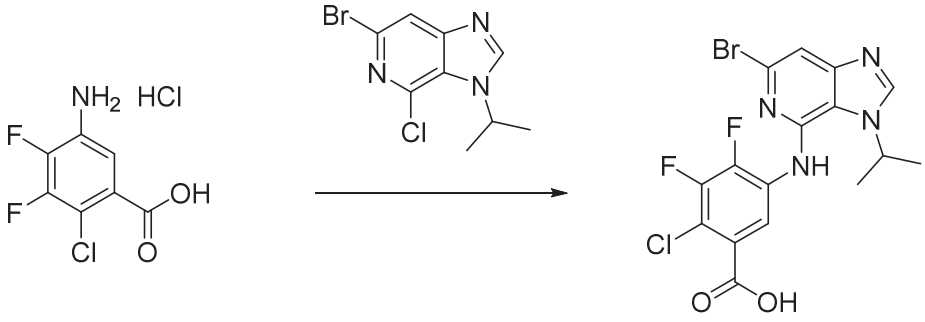
J. Preparação de 5-bromo-2-cloro-3,4-difluorobenzoato de terc-butila

[001519] Em um frasco de 1000 mL, de fundo redondo, de único gargalo foi colocada 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (10,7 mL, 63,3 mmols) em THF (300 mL). A solução foi resfriada para -78 ºC e a esta foi gota a gota adicionado n-BuLi (25 mL, 63 mmol, 2,5 M em hexanos). A mistura de reação resultante foi agitada a -78 ºC durante 15 min. A esta foi gota a gota adicionada uma solução de ácido 3-bromo-4,5-difluorobenzoico (6,00 g, 25,3 mmols) em THF (50 mL) a -78 C. A mistura foi agitada a -78 C durante 30 min, após os quais hexacloroetano (30,0 g, 126 mmols) em 50 mL THF foi adicionado gota a gota. A mistura foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 18 h. Ela foi extinta com H_2O, concentrada, re-dissolvida em H_2O e lavada com hexanos. A camada aquosa foi acidificada com HCl conc. Os sólidos foram coletados por filtragem, dissolvido em EtOAc, secados (Na_2SO_4), concentrados e redissolvidos em THF (100 mL). A esta foram adicionados Boc_2O (12,2 g, 55,7 mmols) e DMAP (620 mg, 5,1 mmols) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. Em seguida, ela foi concentrada e purificada por cromatografia de coluna rápida (10% de EtOAc em Hexano a 25% de EtOAc in Hexano) para fornecer 5-bromo-2-cloro-3,4-difluorobenzoato de terc-butila.

K. Preparação de cloridrato de ácido 5-amino-2-cloro-3,4-difluorobenzoico

[001520] Em um frasco de 500 mL, de gargalo único, de fundo redondo foram colocados 5-bromo-2-cloro-3,4-difluorobenzoato de terc-butila (4,75 g, 14,5 mmols), $Pd_2(dba)_3$ (664 mg, 0,725 mmols), Xantphos (839 mg, 1,45 mmols), Cs_2CO_3 (7,09 g, 21,8 mmols) e $BocNH_2$ (2,04 g, 17,4 mmols) em dioxano (50 mL). A mistura de reação foi purgada com nitrogênio e agitada a 100 ºC durante 18 h. Em seguida, ela foi resfriada para temperatura ambiente, filtrada através de uma almofada de Celite, lavada com DCM e concentrada. O resíduo foi lavado através de uma coluna de sílica (10% de EtOAc em Hexano a 100% de EtOAc), concentradas e dissolvido em dioxano (15mL). A este foi adicionado HCl (73,0 mL, 289 mmol, 4,0 M em dioxano) e a mistura resultante foi agitada a 55ºC durante 5 h. Em seguida, ela foi resfriada para 0ºC e o precipitado resultante foi coletado por filtragem para fornecer cloridrato de ácido 5-amino-2-cloro-3,4-difluorobenzoico. Este composto foi usado sem qualquer outra purificação.

L. Preparação de ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluorobenzoico

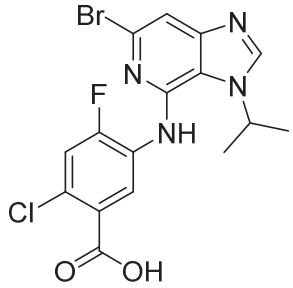


[001521] Em um frasco de 250 mL, de único gargalo, de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo foi colocado cloridrato de ácido 5-amino-2-cloro-3,4-difluorobenzoico (4,10 g, 16,8

mmols) em DMF (17 mL). A mistura foi resfriada para 0ºC e a esta foi adicionado NaH (2,67 g, 67,2 mmol, 60% de dispersão em óleo mineral). A mistura resultante foi agitada a 0ºC durante 5 min seguida pela adição de 6-bromo-4-cloro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina (5,07 g, 18,5 mmols). Após a mistura de reação ser agitada a 60ºC durante 30 min, ela foi resfriada para temperatura ambiente e foi extinta com uma solução aquosa de ácido cítrico. Os precipitados foram coletados por filtragem, lavados com H_2O e secados sob vácuo para fornecer ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluorobenzoico. Este composto foi usado sem qualquer outra purificação.

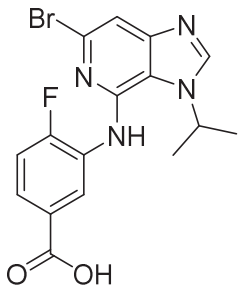
[001522] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar.

[001523] (i) ácido 5-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-4-fluorobenzoico



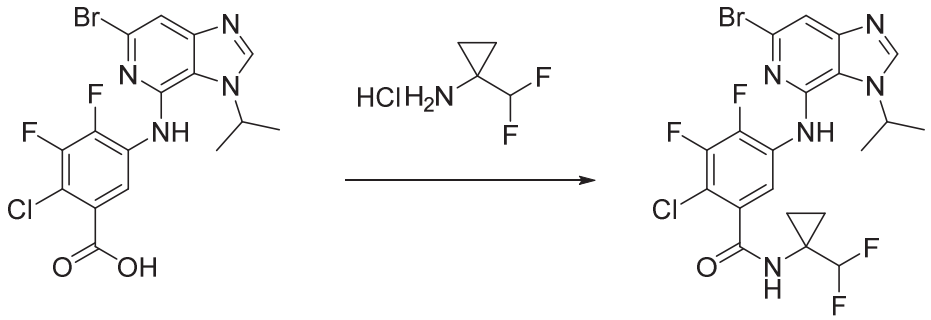
[001524] Ácido 5-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-4-fluorobenzoico foi preparado usando um procedimento similar, exceto que comercialmente disponível ácido 5-amino-2-cloro-4-fluorobenzoico foi usado em vez de cloridrato de ácido 5-amino-2-cloro-3,4-difluorobenzoico.

[001525] (ii) Ácido 3-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluorobenzoico



[001526] Ácido 3-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluorobenzoico foi preparado usando um procedimento similar, exceto que comercialmente disponível ácido 3-amino-4-fluorobenzoico foi usado em vez de cloridrato de ácido 5-amino-2-cloro-3,4-difluorobenzoico.

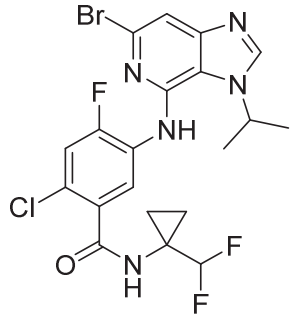
M. Preparação de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida



[001527] Em um frasco de 250 mL, de único gargalo, de fundo redondo foram colocados ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluorobenzoico (1,50 g, 3,37 mmols), cloridrato de 1-(difluorometil)ciclopropan-1-amina (0,725 g, 5,05 mmols) e HATU (2,30 g, 6,06 mmols) em DMF (15 mL). A este foi adicionado N(*i*Pr)$_2$Et (2,93 mL, 16,8 mmols) em temperatura ambiente e a mistura resultante foi agitada a 60ºC durante 1 h. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e extinta com H_2O. Os precipitados foram coletados por filtragem, lavados com H_2O e em seguida, Et_2O e secados sob vácuo para fornecer 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida. Este composto foi usado sem qualquer outra purificação.

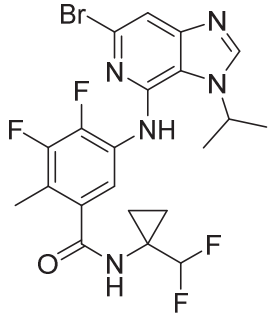
[001528] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar.

[001529] (i) 5-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluorobenzamida



[001530] 5-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5 ácido -((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-4-fluorobenzoico foi usado em vez de ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluorobenzoico.

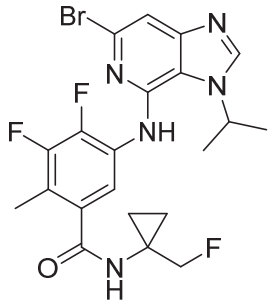
[001531] (ii) 5-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida



[001532] 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzoico foi usado em vez de ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluorobenzoico.

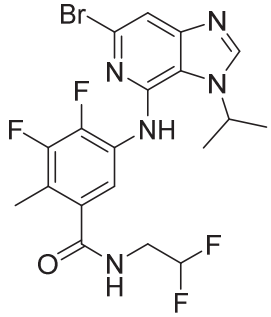
[001533] (iii) 5-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-

il)amino)-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)-2-metilbenzamida



[001534] 5-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzoico e cloridrato de 1-(fluorometil)ciclopropan-1-amina foram usadas em vez de ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluorobenzoico e cloridrato de 1-(difluorometil)ciclopropan-1-amina.

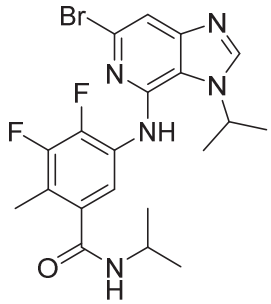
[001535] (iv) 5-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida



[001536] 5-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzoico e 2,2-difluoroetan-1-amina foram usadas em vez de ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluorobenzoico e cloridrato de 1-(difluorometil)ciclopropan-1-amina.

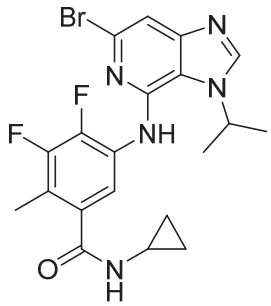
[001537] (v) 5-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-

il)amino)-3,4-difluoro-N-isopropil-2-metilbenzamida



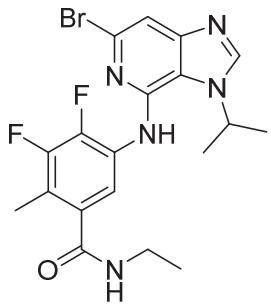
[001538] 5-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-N-isopropil-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzoico e propan-2-amina foram usadas em vez de ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluorobenzoico e cloridrato de 1-(difluorometil)ciclopropan-1-amina.

[001539] (vi) 5-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-ciclopropil-3,4-difluoro-2-metilbenzamida



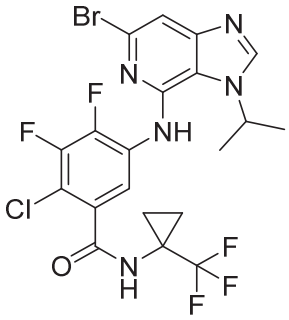
[001540] 5-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-ciclopropil-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzoico e ciclopropanamina foram usadas em vez de ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluorobenzoico e cloridrato de 1-(difluorometil)ciclopropan-1-amina.

[001541] (vii) 5-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-3,4-difluoro-2-metilbenzamida



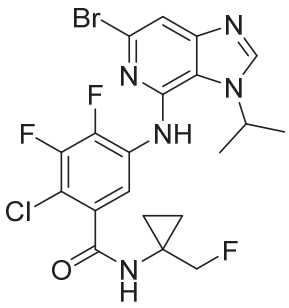
[001542] 5-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzoico e etilamina foram usadas em vez de ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluorobenzoico e cloridrato de 1-(difluorometil)ciclopropan-1-amina.

[001543] (viii) 5-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzamida



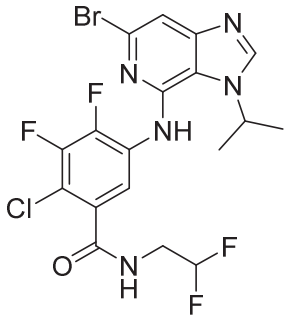
[001544] 5-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de 1-(trifluorometil)ciclopropan-1-amina comercialmente disponível foi usado em vez de cloridrato de 1-(difluorometil)ciclopropan-1-amina.

[001545] (ix) 5-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida



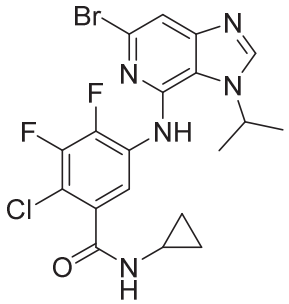
[001546] 5-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de 1-(fluorometil)ciclopropan-1-amina foi usado em vez de cloridrato de 1-(difluorometil)ciclopropan-1-amina.

[001547] (x) 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluorobenzamida



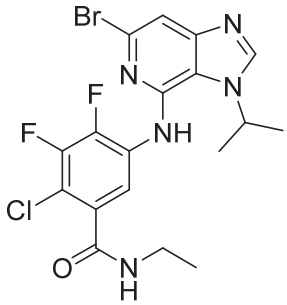
[001548] 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de 2,2-difluoroetan-1-amina foi usado em vez de cloridrato de 1-(difluorometil)ciclopropan-1-amina.

[001549] (xi) 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-ciclopropil-3,4-difluorobenzamida



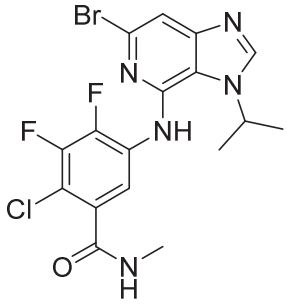
[001550] 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-ciclopropil-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de ciclopropanamina foi usado em vez de em vez de cloridrato de 1-(difluorometil)ciclopropan-1-amina.

[001551] (xii) 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-etil-3,4-difluorobenzamida



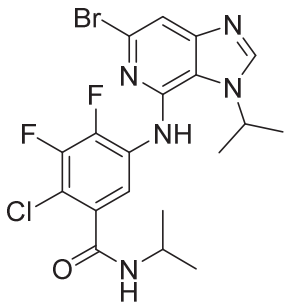
[001552] 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-etil-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de etilamina foi usado em vez de em vez de cloridrato de 1-(difluorometil)ciclopropan-1-amina.

[001553] (xiii) 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-metilbenzamida



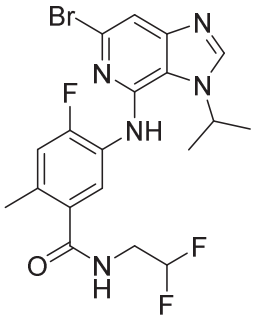
[001554] 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de metilamina foi usado em vez de em vez de cloridrato de 1-(difluorometil)ciclopropan-1-amina.

[001555] (xiv) 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-isopropilbenzamida



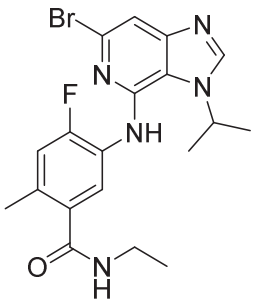
[001556] 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-isopropilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de isopropilamina foi usado em vez de em vez de cloridrato de 1-(difluorometil)ciclopropan-1-amina.

[001557] (xv) 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(2,2-difluoroetil)-4-fluoro-2-metilbenzamida



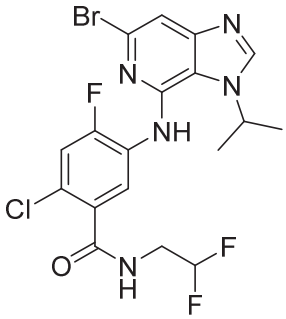
[001558] 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(2,2-difluoroetil)-4-fluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de 2,2-difluoroetan-1-amina e ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzoico foram usados em vez de cloridrato de 1-(difluorometil)ciclopropan-1-amina e ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluorobenzoico, respectivamente.

[001559] (xvi) 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-4-fluoro-2-metilbenzamida



[001560] 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-4-fluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de etilamina e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzoico ácido foram usados em vez de cloridrato de 1-(difluorometil)ciclopropan-1-amina e ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluorobenzoico, respectivamente.

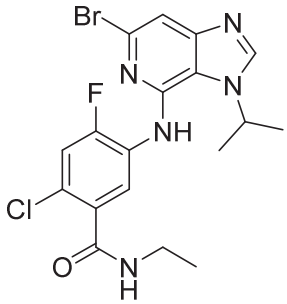
[001561] (xvii) 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-4-fluorobenzamida



[001562] 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-4-fluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de 2,2-difluoroetan-1-amina e ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-4-fluorobenzoico foram usados em vez de cloridrato de 1-(difluorometil)ciclopropan-1-amina e ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluorobenzoico, respectivamente.

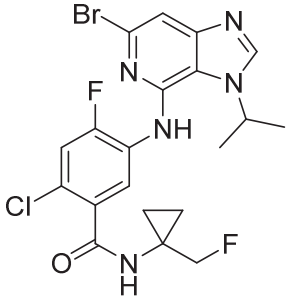
[001563] (xviii) 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-

il)amino)-2-cloro-N-etil-4-fluorobenzamida



[001564] 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-etil-4-fluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de etilamina e ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-4-fluorobenzoico foram usados em vez de cloridrato de 1-(difluorometil)ciclopropan-1-amina e ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluorobenzoico, respectivamente.

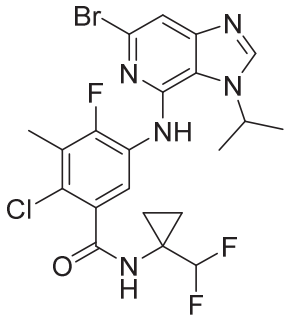
[001565] (xix) 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-4-fluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida



[001566] 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-4-fluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que cloridrato de 1-(fluorometil)ciclopropan-1-amina e ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-4-fluorobenzoico foram usados em vez de cloridrato de 1-(difluorometil)ciclopropan-1-amina e ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluorobenzoico, respectivamente.

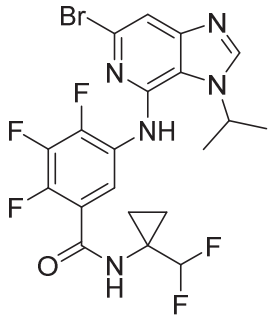
[001567] (xx) 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-

il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-3-metilbenzamida



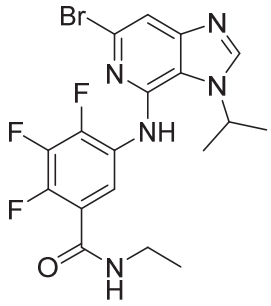
[001568] 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-3-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-4-fluoro-3-metilbenzoico foi usado em vez de ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluorobenzoico.

[001569] (xxi) 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-2,3,4-trifluorobenzamida



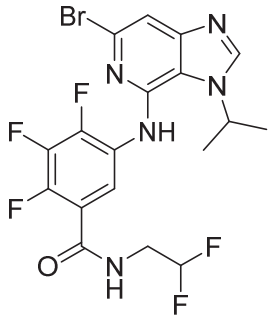
[001570] 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-2,3,4-trifluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2,3,4-trifluorobenzoico foi usado em vez de ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluorobenzoico.

[001571] (xxii) 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-2,3,4-trifluorobenzamida



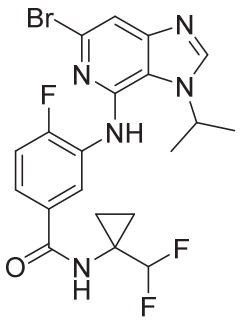
[001572] 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-2,3,4-trifluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2,3,4-trifluorobenzoico e cloridrato de etilamina foi usado em vez de ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluorobenzoico e 1-(difluorometil)ciclopropan-1-amina cloridrato de, respectivamente.

[001573] (xxiii) 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(2,2-difluoroetil)-2,3,4-trifluorobenzamida



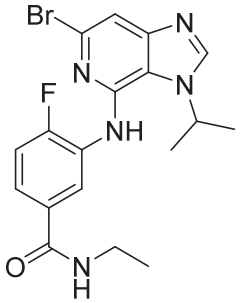
[001574] 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(2,2-difluoroetil)-2,3,4-trifluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2,3,4-trifluorobenzoico e cloridrato de 2,2-difluoroetan-1-amina foi usado em vez de ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluorobenzoico e cloridrato de 1-(difluorometil)ciclopropan-1-amina, respectivamente.

[001575] (xxiv) 3-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluorobenzamida



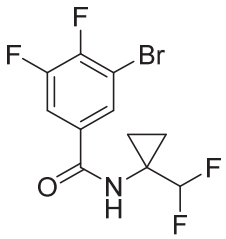
[001576] 3-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1(difluorometil) ciclopropil)-4-fluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que ácido 3-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluorobenzoico foi usado em vez de ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluorobenzoico.

[001577] (xxv) 3-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-4-fluorobenzamida



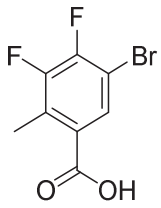
[001578] 3-((6-Bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-4-fluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que ácido 3-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluorobenzoico e etilamina foram usadas em vez de ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluorobenzoico e cloridrato de 1-(difluorometil)ciclopropan-1-amina.

[001579] (xxvi) 3-Bromo-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4,5-difluorobenzamida



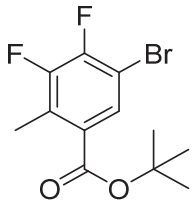
[001580] 3-Bromo-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4,5-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que ácido 3-bromo-4,5-difluorobenzoico foi usado em vez de ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluorobenzoico.

N. Preparação de ácido 5-bromo-3,4-difluoro-2-metilbenzoico



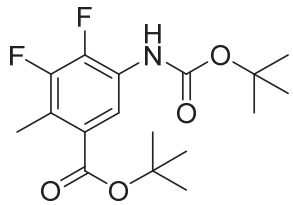
[001581] Em um frasco de 1 L, de fundo redondo, de único gargalo foi colocado 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (10,7 mL, 63,3 mmols) em THF (30 mL). A solução foi resfriada para 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio e a esta foi gota a gota adicionado *n*-BuLi (24,3 mL, 60,8 mmol, 2,5 M in hexano). Após agitar a 0 C durante 15 min, ela foi gota a gota adicionada a uma solução em agitação de ácido 3-bromo-4,5-difluorobenzoico (6,00 g, 25,3 mmols) em THF (300 mL) a -78 °C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada a -78°C durante 30 min. A esta solução foi gota a gota adicionado iodometano (7,89 mL, 127 mmols) a -78ºC. A mistura de reação resultante foi lentamente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 18 h. Ela foi extinta com H_2O, acidificada com HCl a 2 M e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas (Na_2SO_4) e concentradas sob vácuo para fornecer ácido 5-bromo-3,4-difluoro-2-metilbenzoico, que foi levado para a reação subsequente sem outra purificação.

O. Preparação de 5-bromo-3,4-difluoro-2-metilbenzoato de terc-butila



[001582] Em um frasco de 250 mL, de único gargalo, de fundo redondo foram colocados ácido 5-bromo-3,4-difluoro-2-metilbenzoico (5,00 g, 19,9 mmols) e 4-(dimetilamino)piridina (730 mg, 5,98 mmols) em DCM (40 mL) e t-BuOH (40 mL). A este foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (8,69 g, 39,8 mmols). Após a mistura de reação ser agitada em temperatura ambiente durante 18 h, ela foi concentrada sob vácuo. O produto cru resultante foi dissolvido em EtOAc, lavado com ácido cítrico aquoso a 10% e salmoura, secado (Na_2SO_4), concentrado e purificado por cromatografia rápida (100 % de Hexano a 5% de EtOAc em Hexano) para fornecer 5-bromo-3,4-difluoro-2-metilbenzoato de terc-butila.

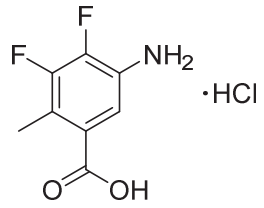
P. Preparação de 5-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzoato de terc-butila



[001583] Em um tubo selado foram colocados 5-bromo-3,4-difluoro-2-metilbenzoato de terc-butila (4,86 g, 15,8 mmols), carbamato de terc-butila (7,42 g, 63,3 mmols), $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (724 mg, 791 umol), Xantphos (916 mg, 1,58 mmols) e Cs_2CO_3 (7,73 g, 23,7 mmols) em dioxano (67 mL). A mistura de reação foi purgada com nitrogênio e agitada a 100°C durante 3 h. Em seguida, ela foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com EtOAc e filtrada através de uma almofada de Celite. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia rápida (100% de Hexano a 30% de EtOAc em Hexano)

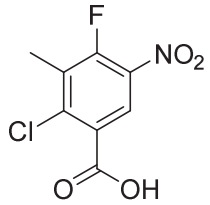
para fornecer 5-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzoato de terc-butila.

Q. Preparação de ácido 5-amino-3,4-difluoro-2-metilbenzoico



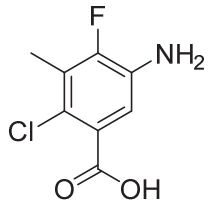
[001584] Em um frasco de 100 mL, de gargalo único, de fundo redondo foi colocado 5-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzoato de terc-butila (3,29 g, 9,58 mmols) em dioxano (20 mL). A este foi adicionado HCl (24,0 mL, 96,0 mmol, 4 M em dioxano) e a mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. Em seguida, ela foi resfriada para 0ºC e os precipitados foram coletados por filtragem e lavados com dioxano frio para fornecer cloridrato de ácido 5-amino-3,4-difluoro-2-metilbenzoico. Este composto foi usado sem qualquer outra purificação.

R. Preparação de ácido 2-cloro-4-fluoro-3-metil-5-nitrobenzoico



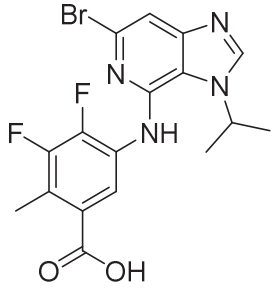
[001585] Em um frasco de 100 mL, de gargalo único, de fundo redondo foi colocado ácido 2-cloro-4-fluoro-3-metilbenzoico (2,0 g, 11 mmols) em ácido sulfúrico resultante (20 mL). A esta foi adicionado gota a gota HNO_3 a 69% (0,69 mL) a 0ºC. A mistura resultante foi aquecida para RT e agitada durante 3 h. Em seguida, ela foi vertida no frasco contendo 300 mL de água gelada. Os precipitados resultantes foram coletados por filtragem, lavados com água e secados para fornecer ácido 2-cloro-4-fluoro-3-metil-5-nitrobenzoico.

S. Preparação de ácido 5-amino-2-cloro-4-fluoro-3-metilbenzoico



[001586] Em um frasco de 100 mL, de gargalo único, de fundo redondo foram colocados 2-cloro-4-fluoro-3-metil-5-nitrobenzoico ácido (1,0 g, 4,3 mmols) e Pd/C a 10% (0,22 g, 0,21 mmols) em THF (10 mL). A mistura foi purgada com N_2 durante 10 min, purgada com H_2 e em seguida carregada em um balão carregado com H_2. A este foi adicionado HCl em dioxano (2,2 mL, 4 M). A mistura foi agitada em RT durante 16 h, solubilizada com MeOH, filtrada através de uma almofada de Celite, concentrada, ressuspensa em dioxano. Os sólidos resultantes foram coletados por filtragem para fornecer ácido 5-amino-2-cloro-4-fluoro-3-metilbenzoico.

T. Preparação de ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzoico

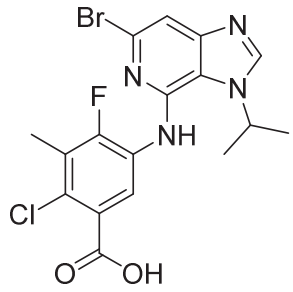


[001587] Em um frasco de 100 mL, de gargalo único, de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo foi colocado cloridrato de ácido 5-amino-3,4-difluoro-2-metilbenzoico (1,17 g, 5,23 mmols) em NMP (12 mL). A mistura foi resfriada para 0 ºC e a esta foi adicionado NaH (0,837 g, 20,9 mmol, 60 % de dispersão em óleo mineral). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 15 min seguida pela adição de 6-bromo-4-fluoro-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina (1,62 g, 6,28 mmols). Após a mistura de reação ser agitada a 60ºC durante 18 h, ela foi resfriada para

temperatura ambiente e foi extinta com uma solução aquosa de ácido cítrico. Os precipitados foram coletados por filtragem, lavados com H_2O e secados sob vácuo para fornecer ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzoico. Este composto foi usado sem qualquer outra purificação.

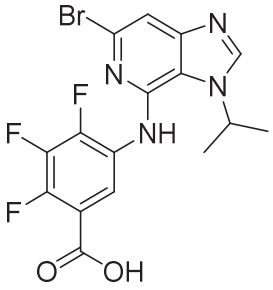
[001588] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar.

[001589] (i) ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-4-fluoro-3-metilbenzoico



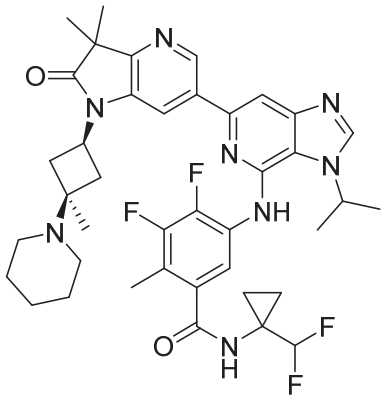
[001590] Ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-4-fluoro-3-metilbenzoico foi preparado usando um procedimento similar, exceto que ácido 5-amino-2-cloro-4-fluoro-3-metilbenzoico foi usado em vez de ácido 5-amino-3,4-difluoro-2-metilbenzoico.

[001591] (ii) ácido 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2,3,4-trifluorobenzoico



[001592] 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2,3,4-trifluorobenzoico ácido foi preparado usando um procedimento similar, exceto que ácido 5-amino-2,3,4-trifluorobenzoico foi usado em vez de ácido 5-amino-3,4-difluoro-2-metilbenzoico.

U. Preparação de N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 185**)

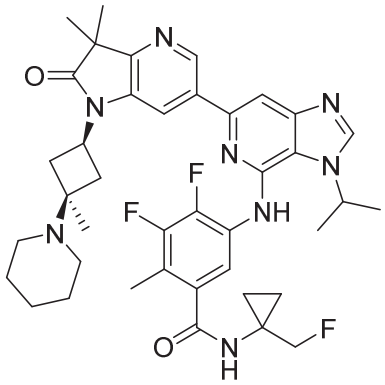


[001593] Em um frasconete de micro-ondas foram colocados 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona (120 mg, 0,31 mmols), bis(pinacolato)diboro (93,2 mg, 0,37 mmols), $Pd(PPh_3)_4$ (35,3 mg, 0,03 mmols) e KOAc (90,1 mg, 0,92 mmols). A mistura foi sonicada e degaseificada com N_2, colocada no reator de micro-ondas, aquecida a 150ºC durante 45 min e resfriado para RT. A esta mistura foram adicionados 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (157 mg, 0,31 mmols) e Na_2CO_3 a 2M (0,31 mL). A mistura foi colocada no reator de micro-ondas, aquecida a 125 ºC durante 25 min e resfriado para RT. Em seguida, ela foi purificada por cromatografia rápida (100% de DCM a 100% de MeOH) seguida por cromatografia de fase reversa (0,1% TFA em água / 0,1% de TFA em ACN) para fornecer N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

[001594] Os seguintes compostos foram preparados usando um

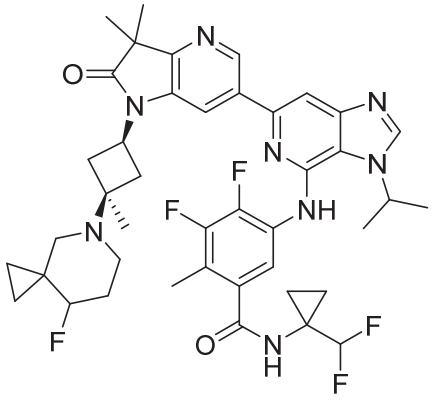
procedimento similar.

[001595] (i) 5-((6-(3,3-Dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil) ciclopropil)-2-metilbenzamida (**Exemplo 186**)



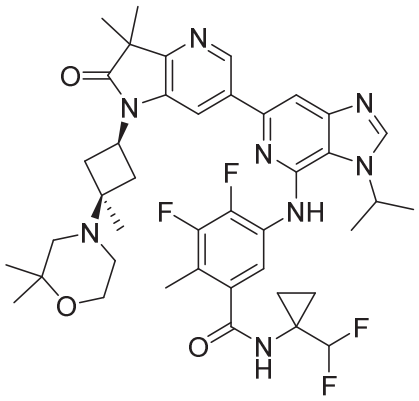
[001596] 5-((6-(3,3-Dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)-2-metilbenzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

[001597] (ii) N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-5-((6-(1-((1s,3s)-3-(8-fluoro-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida(**Exemplo 187**)



[001598] N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-5-((6-(1-((1s,3s)-3-(8-fluoro-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-1-((1s,3s)-3-(8-fluoro-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

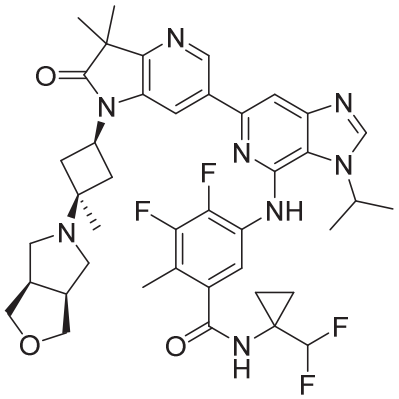
[001599] (iii) N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(1-((1s,3s)-3-(2,2-dimetilmorfolino)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 188**)



[001600] N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(1-((1s,3s)-3-(2,2-dimetilmorfolino)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-

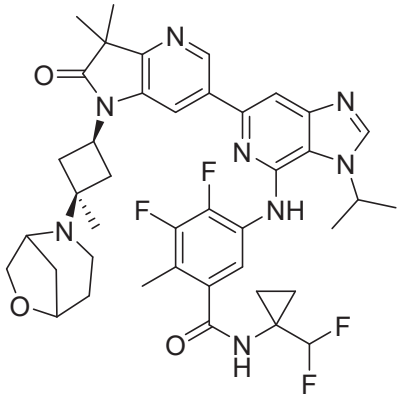
3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-1-((1s,3s)-3-(2,2-dimetilmorfolino)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

[001601] (iv) N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1S,3s)-3-metil-3-((3aR,6aS)-tetra-hidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 189**)



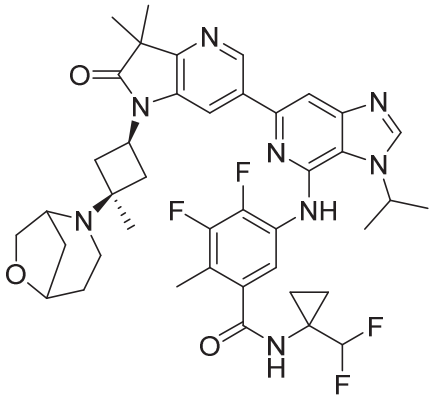
[001602] N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1S,3s)-3-metil-3-((3aR,6aS)-tetra-hidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1S,3s)-3-metil-3-((3aR,6aS)-tetra-hidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

[001603] (v) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(6-Oxa-2-azabiciclo[3,2.1]octan-2-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 190**)



[001604] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(6-Oxa-2-azabiciclo[3,2.1]octan-2-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 1-((1s,3s)-3-(6-oxa-2-azabiciclo[3,2.1]octan-2-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

[001605] **Resolução Quiral:** Separação dos isômeros de 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(6-oxa-2-azabiciclo[3,2.1]octan-2-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

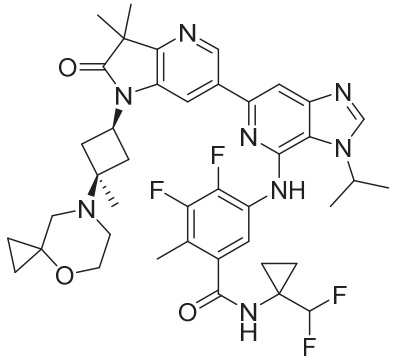


[001606] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(6-oxa-2-azabiciclo[3,2.1]octan-2-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-

il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi separada na coluna CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm em 35% de MeOH (modificado com 10 mM NH_3)/CO_2 a 60 mL/min para fornecer os dois únicos isômeros que foram também purificados por cromatografia de fase reversa (0,1% TFA em água / 0,1% de TFA em ACN):

Nome	Método de separação	Pico#	Exemplo #
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(6-oxa-2-azabiciclo[3,2.1]octan-2-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida	Coluna CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm em 35% de MeOH (modificado com NH_3 a 10 mM)/CO_2 a 60 mL/min	pico de 1ª eluição	**Exemplo 191**
		pico de 2ª eluição	**Exemplo 192**

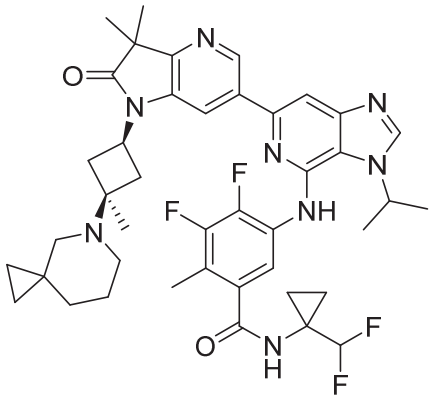
[001607] (vi) N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(4-oxa-7-azaespiro[2,5]octan-7-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 193**)



[001608] N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(4-oxa-7-azaespiro[2,5]octan-7-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-

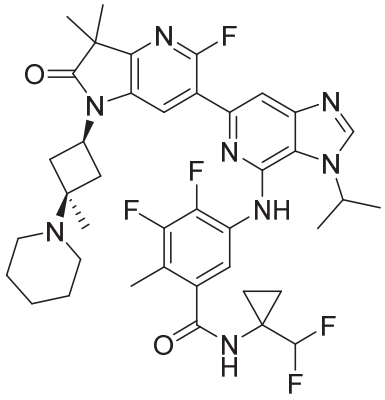
il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(4-oxa-7-azaespiro[2,5]octan-7-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

[001609] (vii) N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 194**)



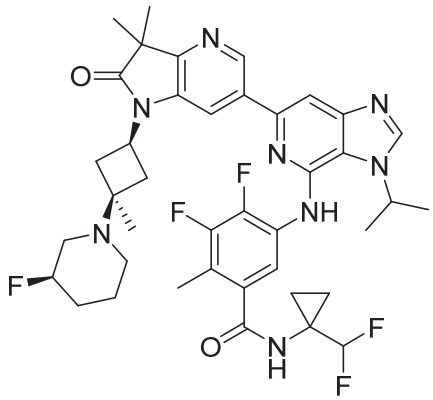
[001610] N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

[001611] (viii) N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-5-((6-(5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida (**Exemplo 195**)



[001612] N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-5-((6-(5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

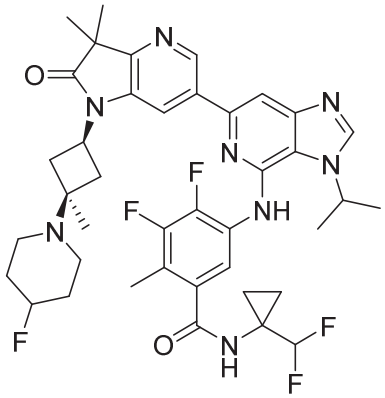
[001613] (ix) N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida (**Exemplo 196**)



[001614] N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento

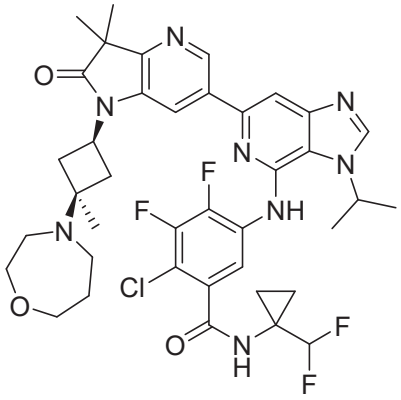
similar, exceto que 6-bromo-1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

[001615] (x) N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-5-((6-(1-((1s,3s)-3-(4-fluoropiperidin-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida (**Exemplo 197**)



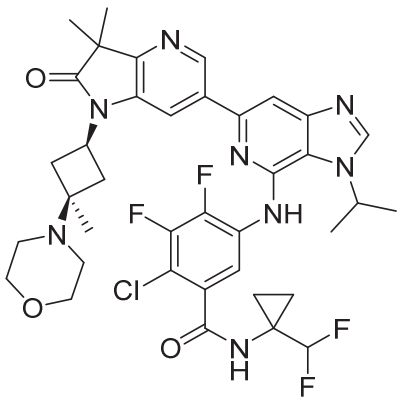
[001616] N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-5-((6-(1-((1s,3s)-3-(4-fluoropiperidin-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-1-((1s,3s)-3-(4-fluoropiperidin-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

[001617] (xi) 2-Cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(1,4-oxazepan-4-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 198**)



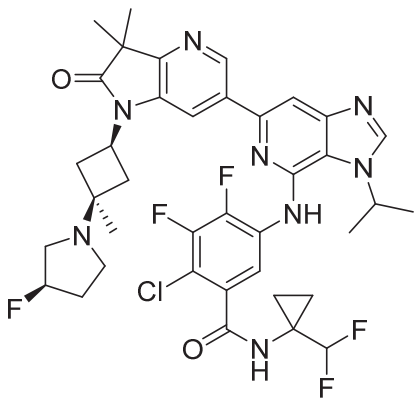
[001618] 2-Cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(1,4-oxazepan-4-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(1,4-oxazepan-4-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

[001619] (xii) 2-Cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-morfolinociclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluorobenzamida **(Exemplo 199)**



[001620] 2-Cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-morfolinociclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-morfolinociclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

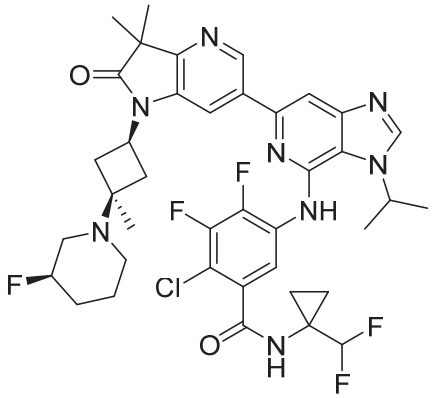
[001621] (xiii) 2-Cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)benzamida **(Exemplo 200)**



[001622] 2-Cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)benzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foram usadas em

vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

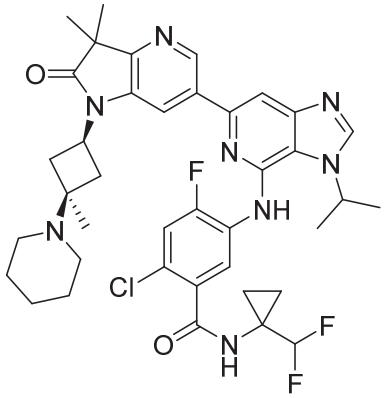
[001623] (xiv) 2-Cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)benzamida **(Exemplo 201)**



[001624] 2-Cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)benzamida foi preparada usando um procedimento similar (Exemplo 185) exceto que 6-bromo-1-((1S,3s)-3-((R)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

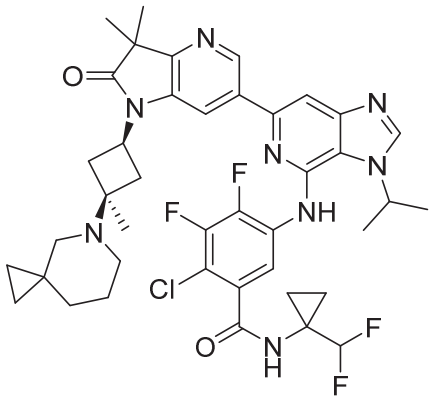
[001625] (xv) 2-Cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-

il)amino)-4-fluorobenzamida **(Exemplo 202**)



[001626] 2-Cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluorobenzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

[001627] (xvi) 2-Cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 203**)



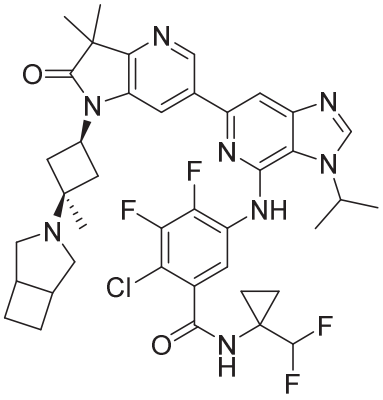
[001628] 2-Cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-

il)amino)-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

[001629] (xvii) 2-Cloro-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-N-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzamida (**Exemplo 204**)

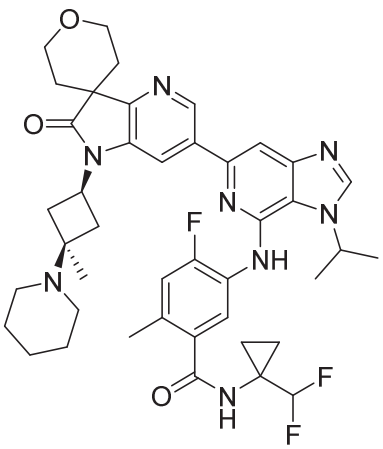
[001630] 2-Cloro-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-N-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

[001631] (xviii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabiciclo[3,2,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 205**)



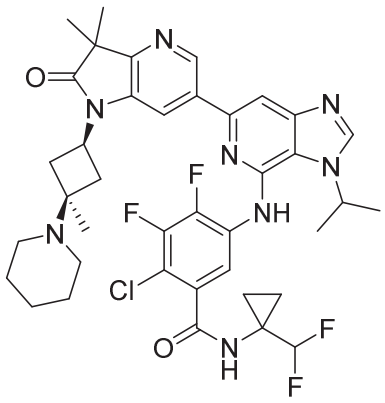
[001632] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabiciclo[3,2,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[3,2,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

[001633] (xix) N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-5-((3-isopropil-6-(1'-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2'-oxo-1',2,2',3,5,6-hexahydroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-6'-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida (**Exemplo 206**)



[001634] N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-5-((3-isopropil-6-(1'-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2'-oxo-1',2,2',3,5,6-hexahydroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-6'-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6'-bromo-1'-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2,3,5,6-tetra-hidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

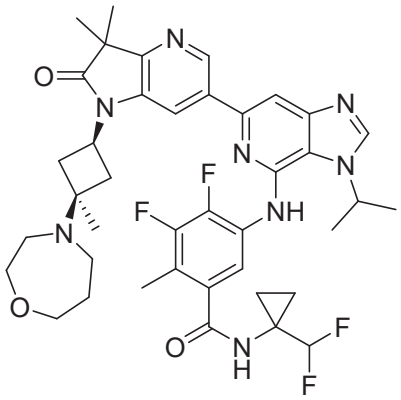
[001635] (xx) 2-Cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 207**)



[001636] 2-Cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar (Exemplo 185) exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-

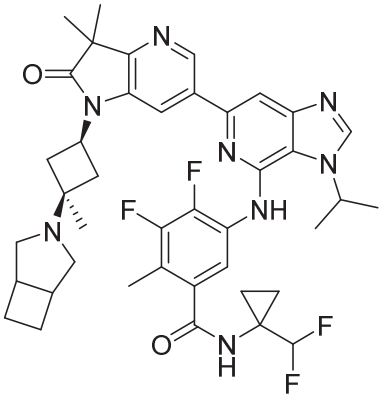
imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

[001637] (xxi) N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(1,4-oxazepan-4-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 208**)



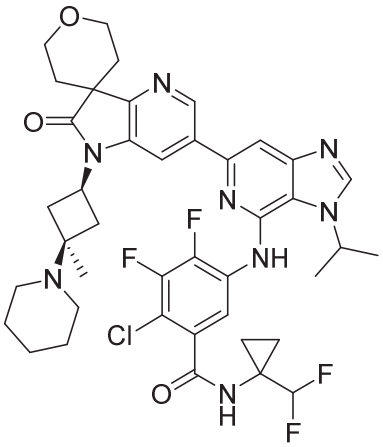
[001638] N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(1,4-oxazepan-4-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(1,4-oxazepan-4-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

[001639] (xxii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabiciclo[3,2,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 209**)



[001640] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabiciclo[3,2,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[3,2,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

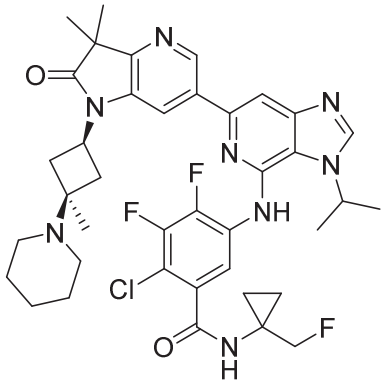
[001641] (xxiii) 2-Cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-5-((3-isopropil-6-(1'-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2'-oxo-1',2,2',3,5,6-hexahydroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-6'-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)benzamida (**Exemplo 210**)



[001642] 2-Cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-5-((3-isopropil-6-(1'-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2'-oxo-1',2,2',3,5,6-hexahydroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-6'-il)-3H-

imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)benzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6'-bromo-1'-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2,3,5,6-tetra-hidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

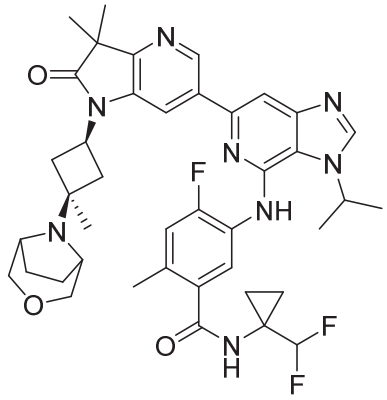
[001643] (xxiv) 2-Cloro-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida (**Exemplo 211**)



[001644] 2-Cloro-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil) ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

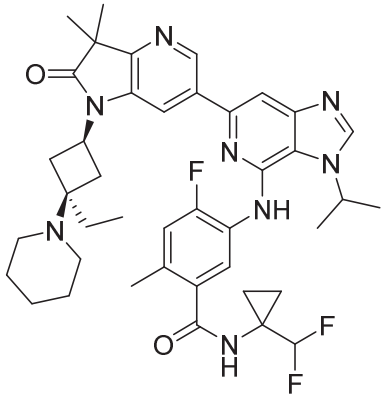
[001645] (xxv) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Oxa-8-azabiciclo[3,2.1]octan-8-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-

b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 212**)



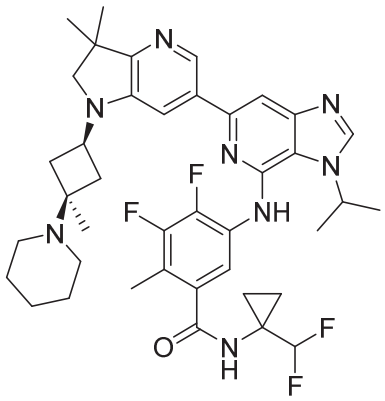
[001646] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Oxa-8-azabiciclo[3,2.1]octan-8-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 1-((1s,3s)-3-(3-oxa-8-azabiciclo[3,2.1]octan-8-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

[001647] (xxvi) N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(1-((1r,3s)-3-etil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 213**)



[001648] N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(1-((1r,3s)-3-etil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-1-((1r,3s)-3-etil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

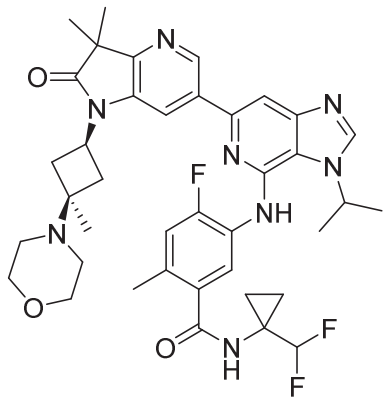
[001649] (xxvii) N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 214**)



[001650] N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-

metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

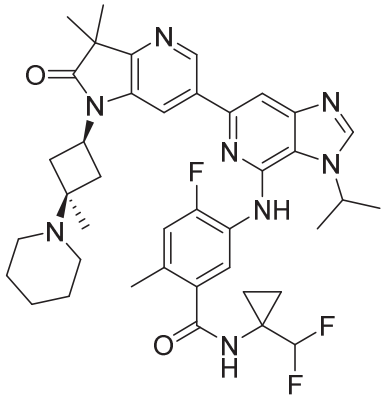
[001651] (xxviii) N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-morfolinociclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 215**)



[001652] N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(1-((1r,3s)-3-etil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-morfolinociclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

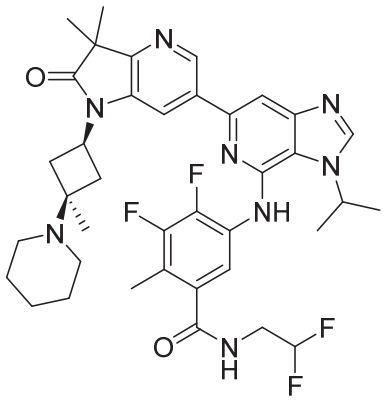
[001653] (xxix) N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-

((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 216**)



[001654] N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

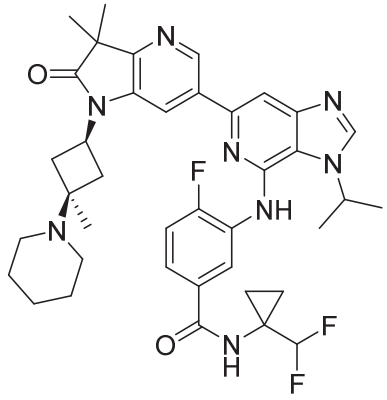
[001655] (xxx) N-(2,2-Difluoroetil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 217**)



[001656] N-(2,2-Difluoroetil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-

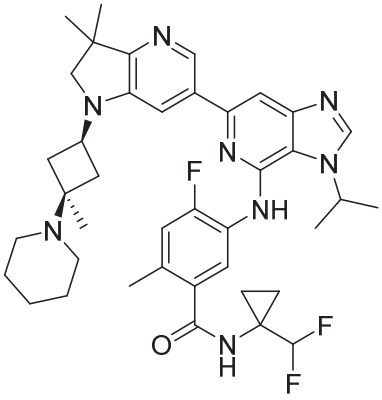
(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

[001657] (xxxi) N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluorobenzamida (**Exemplo 218**)



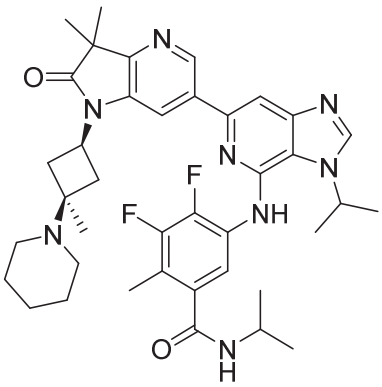
[001658] N-(2,2-Difluoroetil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 3-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluorobenzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

[001659] (xxxii) N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 219**)



[001660] N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

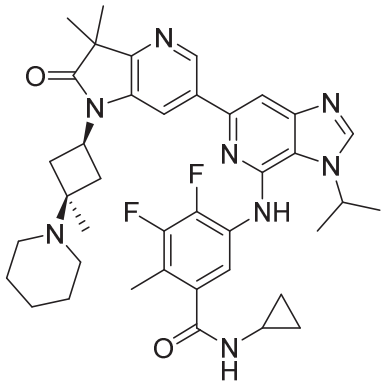
[001661] (xxxiii) 5-((6-(3,3-Dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-N-isopropil-2-metilbenzamida (**Exemplo 220**)



[001662] 5-((6-(3,3-Dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-

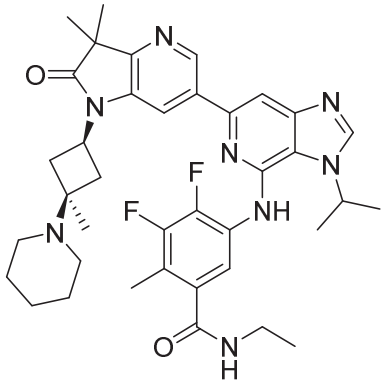
3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-N-isopropil-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-N-isopropil-2-metilbenzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

[001663] (xxxiv) N-Ciclopropil-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 221**)



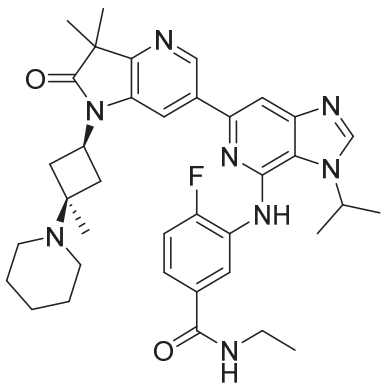
[001664] N-Ciclopropil-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-ciclopropil-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

[001665] (xxxv) 5-((6-(3,3-Dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 222**)



[001666] 5-((6-(3,3-Dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

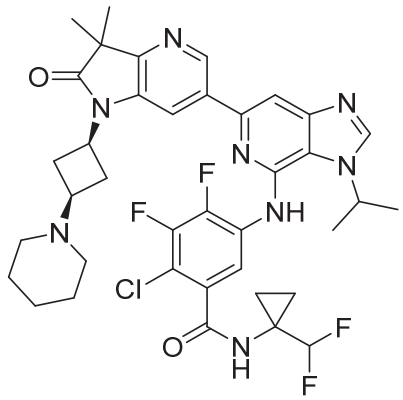
[001667] (xxxvi) 3-((6-(3,3-Dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-4-fluorobenzamida (**Exemplo 223**)



[001668] 3-((6-(3,3-Dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-4-fluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 3-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-4-fluorobenzamida

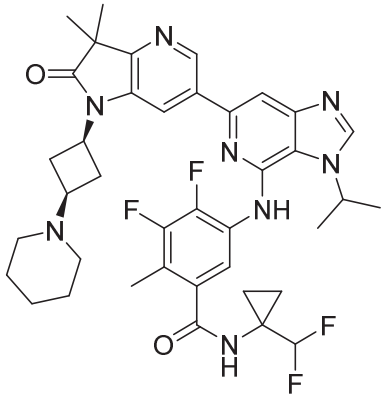
foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil) ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

[001669] (xxxvii) 2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 245**)



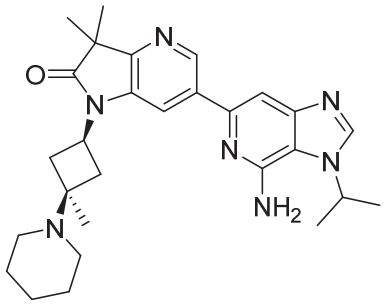
[001670] 2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

[001671] (xxxviii) N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 246**)



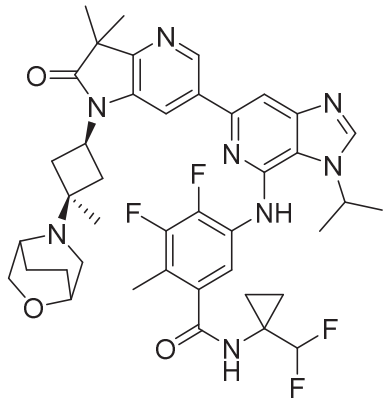
[001672] N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-2-oxo-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

[001673] (xxxix) 6-(4-Amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



[001674] 6-(4-amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

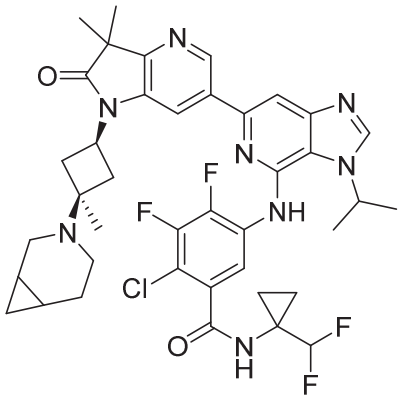
V. Preparação de 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octan-5-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 224**)



[001675] Em um tubo selado foram colocados 6-bromo-3,3-dimetil-1-[3-metil-3-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octan-5-il)ciclobutil]pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona (150 mg, 0,36 mmols), bis(pinacolato)diboro (109 mg, 0,43 mmols), $Pd(PPh_3)_4$ (80,0 mg, 0,07 mmols) e KOAc (105 mg, 1,07 mmols) em dioxano (1 ml) sob nitrogênio. Após agitar a 140ºC durante 1 h, a mistura foi para temperatura ambiente. A esta foram adicionados 5-[(6-bromo-3-isopropil-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino]-N-[1-(difluorometil)ciclopropil]-3,4-difluoro-2-metil-benzamida (184 mg, 0,36 mmols) e 2M Na2CO3 (0,89 mL, 1,78 mmols). A mistura resultante foi aquecida a 90ºC durante 1 h e em seguida, ela foi extinta com água. A mistura foi extraída com EtOAc, concentrada e purificada por cromatografia rápida (100 % de DCM a 100 % de MeOH em DCM) e cromatografia de fase reversa (0,1% TFA em água / 0,1% de TFA em ACN) para fornecer 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octan-5-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

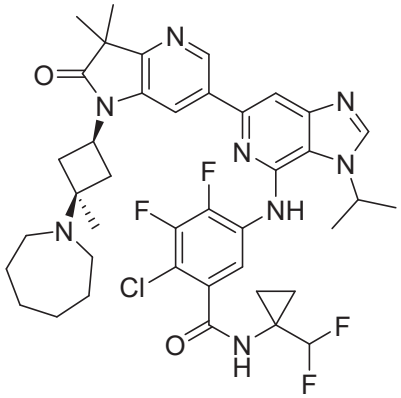
[001676] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar.

[001677] (i) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 225**)



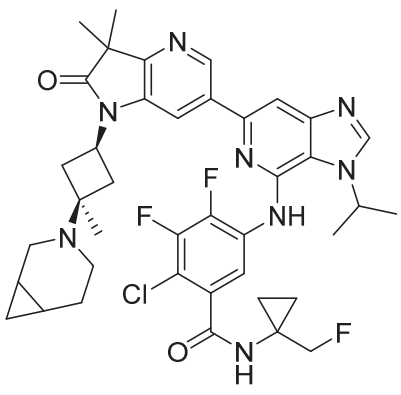
[001678] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabiciclo[3,2,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[3,2,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil) ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

[001679] (ii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(Azepan-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 226**)



[001680] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(Azepan-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 1-((1s,3s)-3-(azepan-1-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

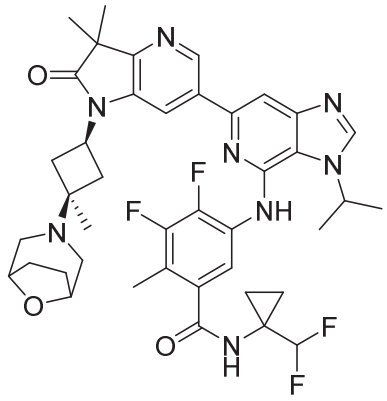
[001681] (iii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida (**Exemplo 227**)



[001682] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-

metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[3,2,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

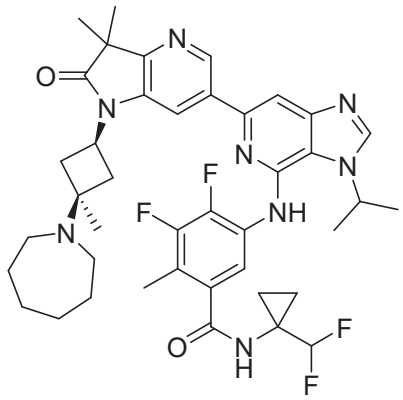
[001683] (iv) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(8-Oxa-3-azabiciclo[3,2.1]octan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 228**)



[001684] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabiciclo[3,2,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 1-((1s,3s)-3-(8-oxa-3-azabiciclo[3,2.1]octan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-

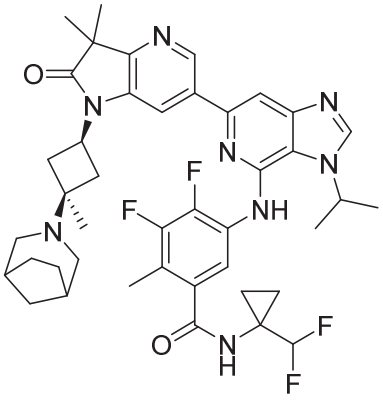
dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

[001685] (v) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(Azepan-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 229**)



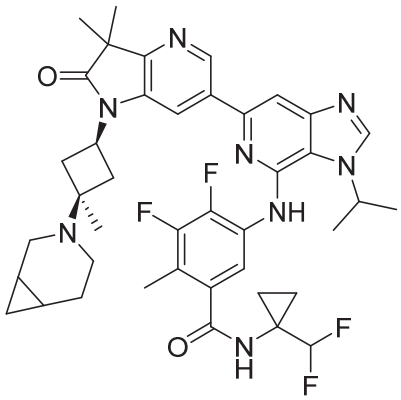
[001686] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabiciclo[3,2,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 1-((1s,3s)-3-(azepan-1-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

[001687] (vi) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabiciclo[3,2.1]octan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil) ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 230**)



[001688] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabiciclo[3,2,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[3,2.1]octan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

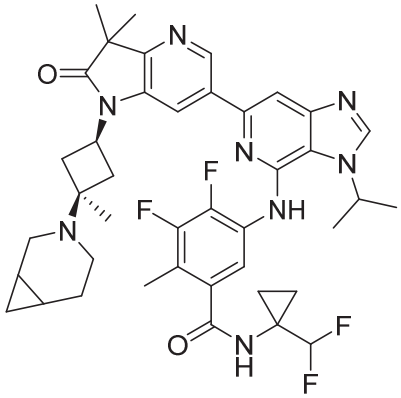
[001689] (vii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 231**)



[001690] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-

(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[3,2,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi usada em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

[001691] Separação quiral: Separação dos isômeros de 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 231**)

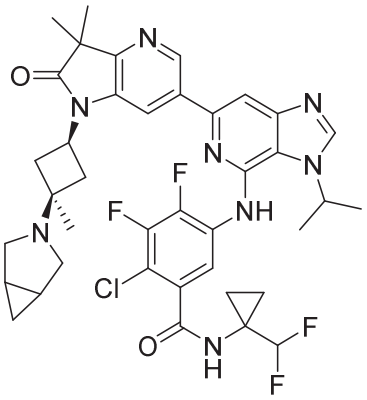


[001692] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi separada na Coluna CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm em 35% de MeOH (modificado com NH_3 a 10 mM)/CO_2 a 60 mL/min para fornecer os dois únicos isômeros que foram também purificados por cromatografia reversa (0,1% TFA em água / 0,1% de TFA em ACN):

Nome	Método de separação	Pico#	Exemplo #
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-	Coluna CHIRALPAK IA SFC 5um	pico de 1ª eluição	**Exemplo 232**

oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida	21x250mm em 35% de MeOH (modificado com 10 mM NH_3)/CO_2 a 60 mL/min	pico de 2ª eluição	**Exemplo 233**

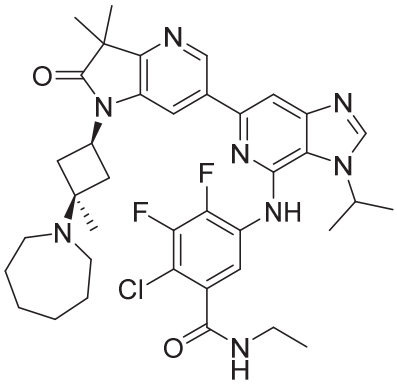
[001693] (viii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabiciclo[3,1,0]hexan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 234**)



[001694] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Azabiciclo[3,1,0]hexan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

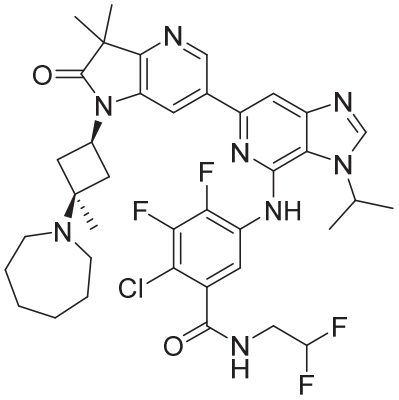
[001695] (ix) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(azepan-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-

dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-etil-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 247**)



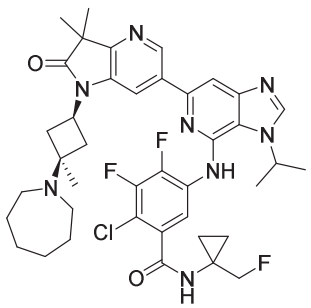
[001696] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(azepan-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-etil-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 1-((1s,3s)-3-(azepan-1-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-etil-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-[3-metil-3-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octan-5-il)ciclobutil]pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

[001697] (x) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(azepan-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 248**)



[001698] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(azepan-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 1-((1s,3s)-3-(azepan-1-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-[3-metil-3-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octan-5-il)ciclobutil]pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

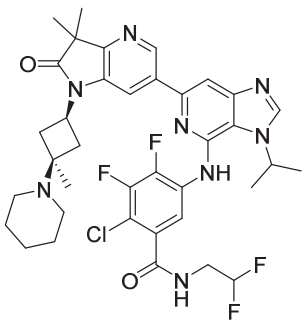
[001699] (xi) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(azepan-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida (**Exemplo 249**)



[001700] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(azepan-1-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-

imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 1-((1s,3s)-3-(azepan-1-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-[3-metil-3-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octan-5-il)ciclobutil]pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

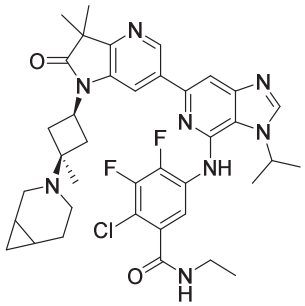
[001701] (xii) 2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 250**)



[001702] 2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-[3-metil-3-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octan-5-il)ciclobutil]pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-

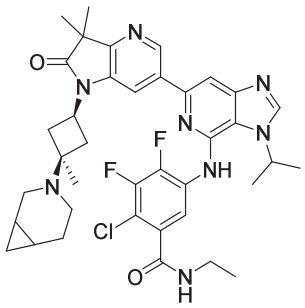
imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

[001703] (xiii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-etil-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 251**)



[001704] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-etil-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-etil-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-[3-metil-3-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octan-5-il)ciclobutil]pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

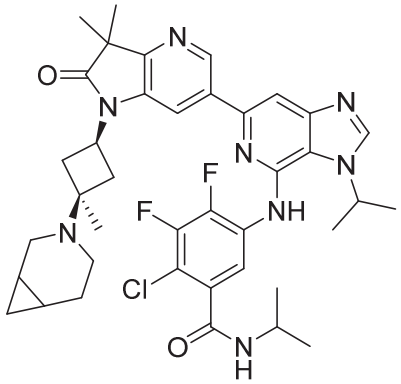
[001705] Separação quiral: Separação dos isômeros de 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-etil-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 251**)



[001706] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-etil-3,4-difluorobenzamida foi separada na Coluna CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm em 35% de MeOH (modificado com NH_3 a 10 mM)/CO_2 a 60 mL/min para fornecer os dois únicos isômeros que foram também purificados por cromatografia reversa (0,1% TFA em água / 0,1% de TFA em ACN):

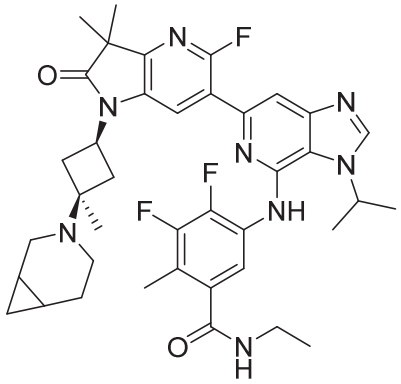
Nome	Método de separação	Pico#	Exemplo #
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-etil-3,4-difluorobenzamida	Coluna CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm em 35% de MeOH (modificado com NH_3 a 10 mM)/CO_2 a 60 mL/min	pico de 1ª eluição	**252**
		pico de 2ª eluição	**253**

[001707] (xiv) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-isopropilbenzamida (**Exemplo 254**)



[001708] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-isopropilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-isopropilbenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-[3-metil-3-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octan-5-il)ciclobutil]pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

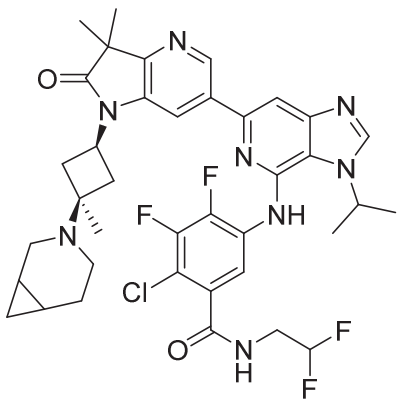
[001709] (xv) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 255**)



[001710] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-

metilciclobutil)-5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-[3-metil-3-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octan-5-il)ciclobutil]pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

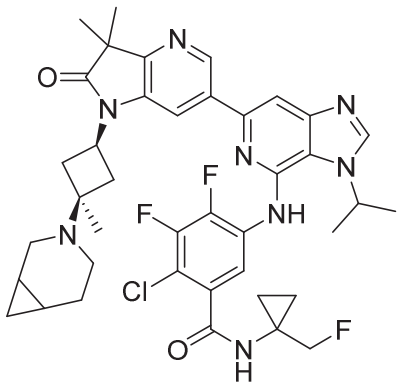
[001711] (xvi) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 256**)



[001712] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-

difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-[3-metil-3-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octan-5-il)ciclobutil]pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

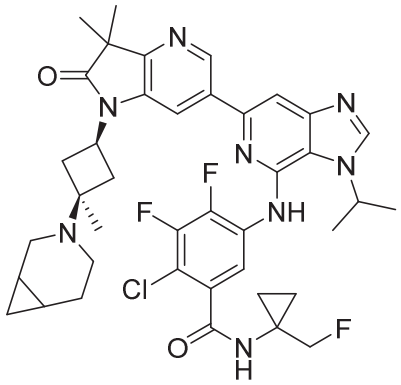
[001713] (xvii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida (**Exemplo 257**)



[001714] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-[3-metil-3-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octan-5-il)ciclobutil]pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

[001715] Separação quiral: Separação dos isômeros de 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-

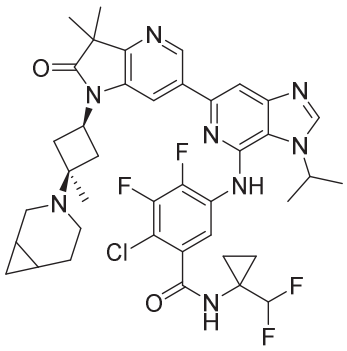
2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida (**Exemplo 257**)



[001716] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida foi separada na Coluna CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm em 35% de MeOH (modificado com 10 mM NH_3)/CO_2 a 60 mL/min para fornecer os dois únicos isômeros que foram também purificados por cromatografia reversa (0,1% de TFA em água / 0,1% de TFA em ACN):

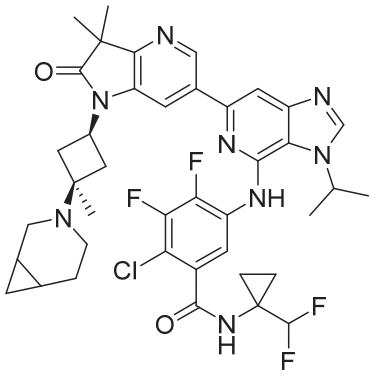
Nome	Método de separação	Pico#	Exemplo #
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida	Coluna CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm em 35% de MeOH (modificado com NH_3 a 10 mM)/CO_2 a 60 mL/min	pico de 1ª eluição	**258**
		pico de 2ª eluição	**259**

[001717] (xviii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 260**)



[001718] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-[3-metil-3-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octan-5-il)ciclobutil]pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

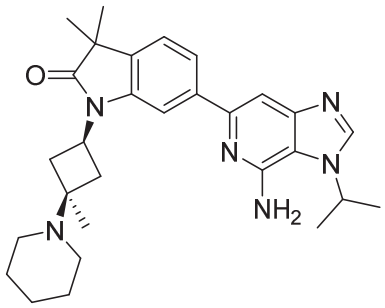
[001719] Separação quiral: Separação dos isômeros de 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 260**)



[001720] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foi separada na coluna Coluna CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm em 35% de MeOH (modificado com NH_3 a 10 mM)/CO_2 a 60 mL/min para fornecer os dois únicos isômeros que foram também purificados pro cromatografia reversa (0,1% de TFA em água / 0,1% de TFA em ACN):

Nome	Método de separação	Pico#	Exemplo #
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida	Coluna CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm em 35% de MeOH (modificado com 10 mM NH_3)/CO_2 a 60 mL/min	pico de 1ª eluição	**261**
		pico de 2ª eluição	**262**

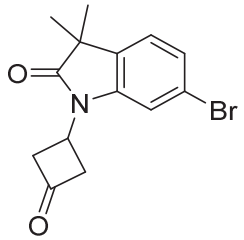
[001721] (ix) 6-(4-Amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona



[001722] 6-(4-Amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-

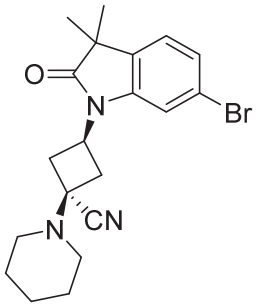
(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida.

W. Preparação de 6-bromo-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)indolin-2-ona



[001723] Em um frasco de 500 mL, de gargalo único, de fundo redondo foram colocados 6-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona (5,0 g, 20,8 mmols) e Cs_2CO_3 (20,4 g, 62,5 mmols) em NMP (80 mL). A esta foi gota a gota adicionado 3-bromociclobutan-1-ona (4,7 g, 31,2 mmols) sob nitrogênio. Após a mistura ser agitada em temperatura ambiente durante 1,5 h, ela foi extinta com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas (Na_2SO_4), concentradas e purificadas por cromatografia rápida para fornecer 6-bromo-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)indolin-2-ona.

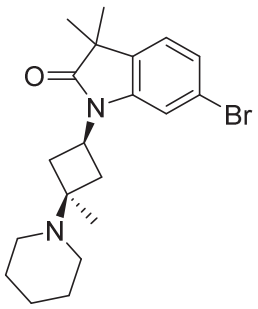
X. Preparação de (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila



[001724] Em um frasco de 250 mL, de único gargalo, de fundo redondo foi colocado 6-bromo-3,3-dimetil-1-(3-oxociclobutil)indolin-2-ona (4,0 g, 12,9 mmols) em AcOH (22 mL) e a mistura foi resfriada para 0ºC. A esta foi gota a gota adicionado piperidina (2,2.g, 25,9 mmols) seguida por adição em porções de TMS-CN (2,9 g, 29,8 mmols). A mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 18 h. Em seguida, ela foi concentradas, extinta com

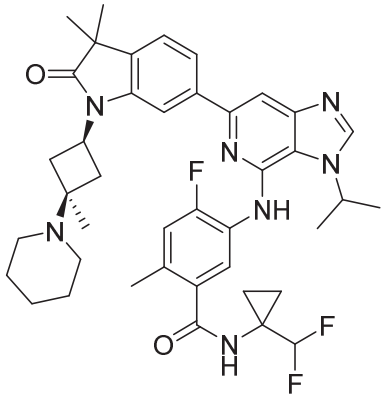
$NaHCO_3$ sat. e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas (Na_2SO_4) e concentradas. O resíduo foi ressuspenso em EtOAc e agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. O sólido coletado por filtragem, lavado com EtOAc e secado para fornecer (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila. Este composto foi usado sem qualquer outra purificação.

Y. Preparação de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona



[001725] Em um frasco de 250 mL, de único gargalo, de fundo redondo foram colocados triflato de prata (352,5 mg, 1,4 mmols) e (1s,3s)-3-(6-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-1-(piperidin-1-il)ciclobutano-1-carbonitrila (345,0 mg, 0,9 mmols) em THF (9 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos e resfriada para -78 ºC. A esta foi gota a gota adicionado MeMgBr (1,0 mL, 3,4 mmol, 3,0 M em éter). A mistura resultante foi agitada a -78 ºC durante 45 minutos, extinta com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas lavadas com água, salmoura, secadas (Na_2SO_4), concentradas e purificadas por cromatografia rápida (100 % de Hexano a 100 % de EtOAc) para fornecer 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona.

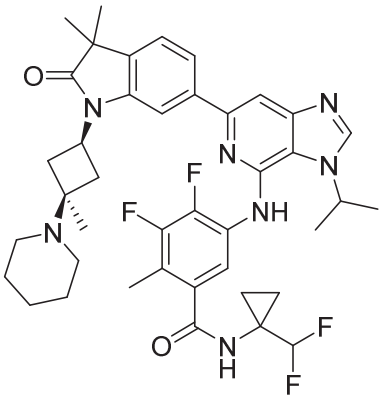
Z. Preparação de N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 235**)



[001726] Em um frasco de 100 mL, de gargalo único, de fundo redondo foram colocados 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona (145,0 mg, 0,4 mmols), bispinacolato diboro (112,9 mg, 0,4 mmols), acetato de potássio (109,1 mg, 1,1 mmols) e aduzido de Pd(dppf)Cl_2-DCM (42,8 mg, 0,04 mmols) em dioxano (3 mL) sob nitrogênio. A mistura foi agitada a 90ºC durante 18 h. Em seguida, ela foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com EtOAc e filtrada através de uma almofada de Celite. O filtrado foi lavado com água, salmoura, secado (Na_2SO_4) e concentrado. A este resíduo foram adicionados 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida (91,0 mg, 0,2 mmols), $Pd(PPh_3)_4$ (21,1 mg, 0,02 mmols) e 2M Cs_2CO_3 (0,46 mL, 0,9 mmols) em DME (2 mL) sob nitrogênio. Após agitar a 100 ºC durante 2 h, a mistura foi resfriada para temperatura ambiente e filtradas através de uma almofada de Celite. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia rápida (10% NH_4OH/MeOH/EtOAc/Hexano) seguida por cromatografia de fase reversa (0,1% TFA em água / 0,1% em ACN) para fornecer N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzamida.

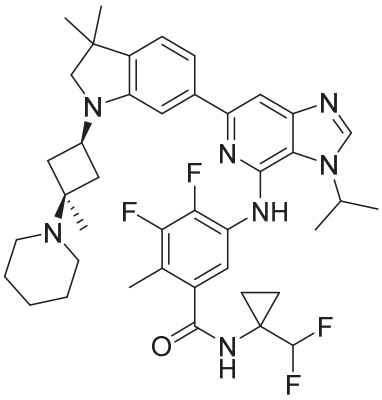
[001727] Os seguintes compostos foram preparados usando um procedimento similar.

[001728] (i) N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 236**)



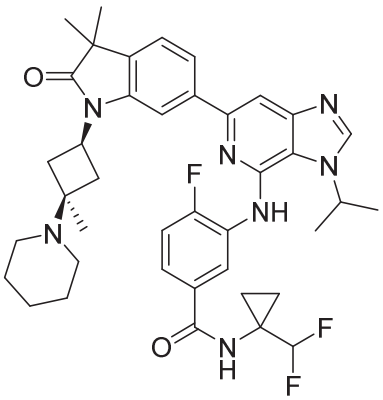
[001729] N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida.

[001730] (ii) N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 237**)



[001731] N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolina e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida.

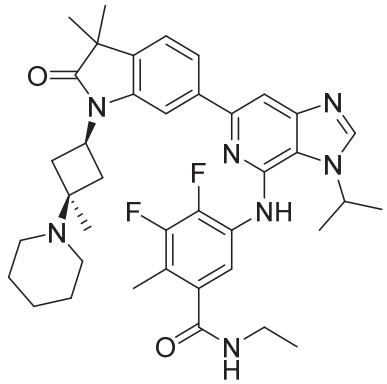
[001732] (iii) N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-3-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluorobenzamida (**Exemplo 238**)



[001733] N-(1-(Difluorometil)ciclopropil)-3-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 3-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluorobenzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida.

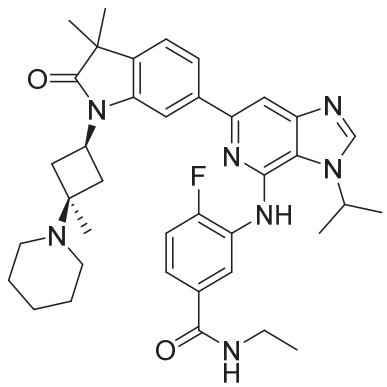
[001734] (iv) 5-((6-(3,3-Dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-

il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 239**)



[001735] 5-((6-(3,3-Dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida.

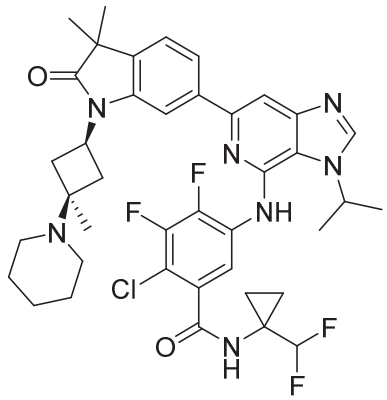
[001736] (v) 3-((6-(3,3-Dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-4-fluorobenzamida (**Exemplo 240**)



[001737] 3-((6-(3,3-Dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-4-fluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 3-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-4-fluorobenzamida foi usada em

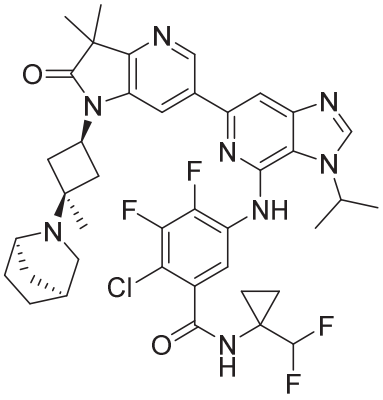
vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida.

[001738] (vi) 2-Cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 241**)



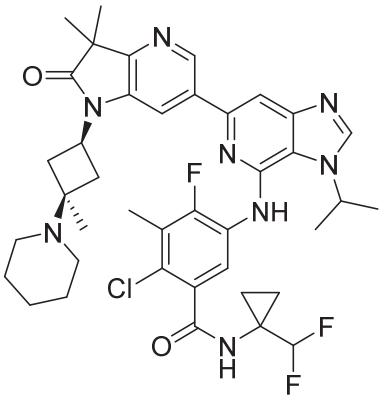
[001739] 2-Cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida.

[001740] (vii) 5-((6-(1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 263**)



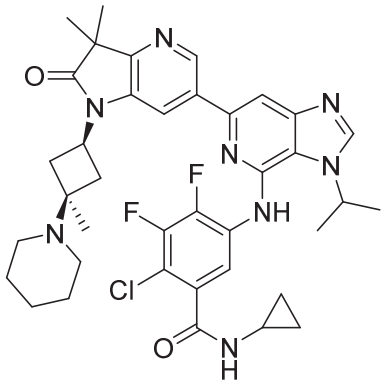
[001741] 5-((6-(1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3-metilciclobutil)-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3-metilciclobutil)-6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

[001742] (viii) 2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-3-metilbenzamida (**Exemplo 264**)



[001743] 2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-3-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-3-metilbenzamida em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

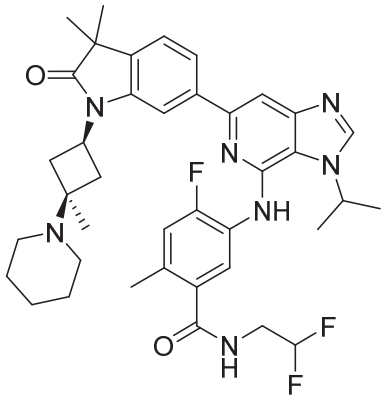
[001744] (ix) 2-cloro-N-ciclopropil-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 265**)



[001745] 2-cloro-N-ciclopropil-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-ciclopropil-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-

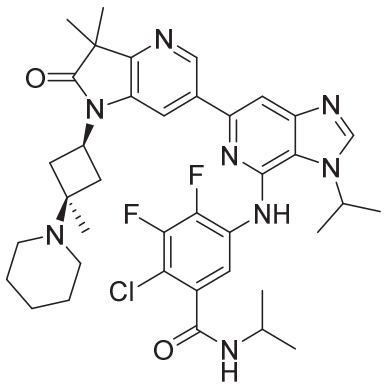
c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

[001746] (x) N-(2,2-difluoroetil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 266**)



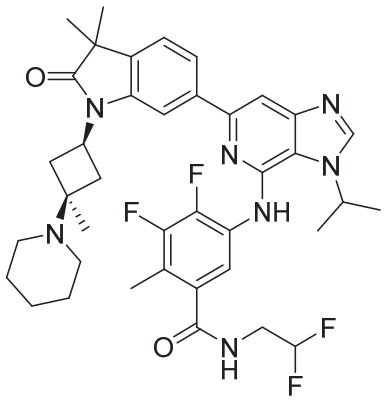
[001747] N-(2,2-difluoroetil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(2,2-difluoroetil)-4-fluoro-2-metilbenzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida.

[001748] (xi) 2-cloro-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-N-isopropilbenzamida (**Exemplo 267**)



[001749] 2-cloro-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-N-isopropilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-isopropilbenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

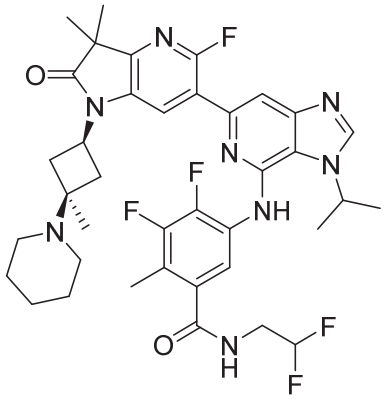
[001750] (xii) N-(2,2-difluoroetil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 268**)



[001751] N-(2,2-difluoroetil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida.

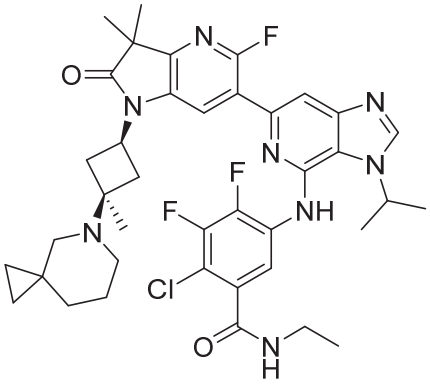
[001752] (xiii) N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluoro-5-((6-(5-fluoro-3,3-

dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida (**Exemplo 269**)



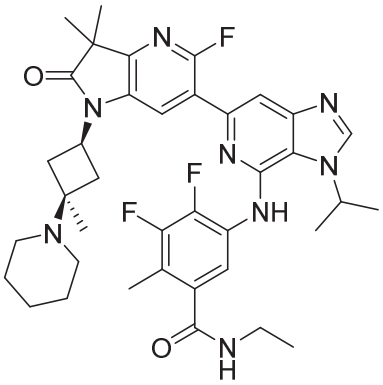
[001753] N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluoro-5-((6-(5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

[001754] (xiv) 2-cloro-N-etil-3,4-difluoro-5-((6-(5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)benzamida (**Exemplo 270**)



[001755] 2-cloro-N-etil-3,4-difluoro-5-((6-(5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)benzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-etil-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

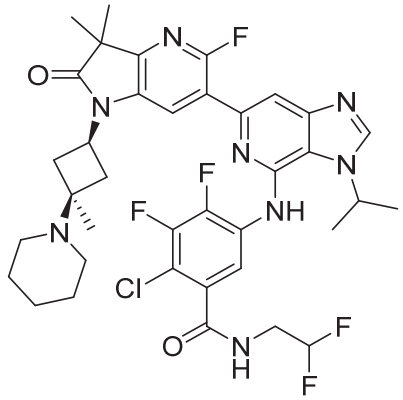
[001756] (xv) N-etil-3,4-difluoro-5-((6-(5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida (**Exemplo 271**)



[001757] N-etil-3,4-difluoro-5-((6-(5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-

b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

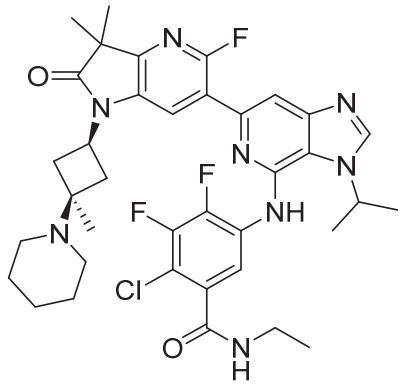
[001758] (xvi) 2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluoro-5-((6-(5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)benzamida (**Exemplo 272**)



[001759] 2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluoro-5-((6-(5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)benzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-

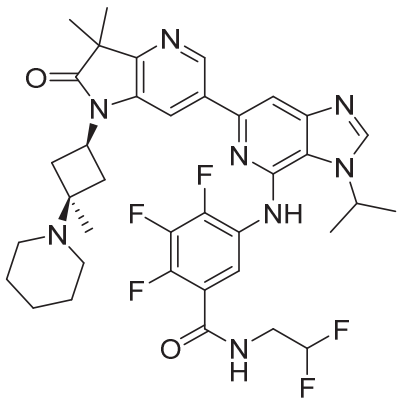
(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

[001760] (xvii) 2-cloro-N-etil-3,4-difluoro-5-((6-(5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)benzamida (**Exemplo 273**)



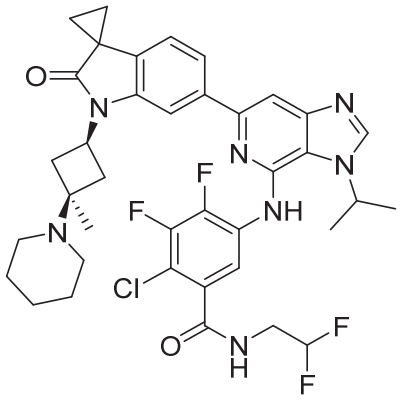
[001761] 2-cloro-N-etil-3,4-difluoro-5-((6-(5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)benzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-etil-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

[001762] (xviii) N-(2,2-difluoroetil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2,3,4-trifluorobenzamida (**Exemplo 274**)



[001763] N-(2,2-difluoroetil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2,3,4-trifluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(2,2-difluoroetil)-2,3,4-trifluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

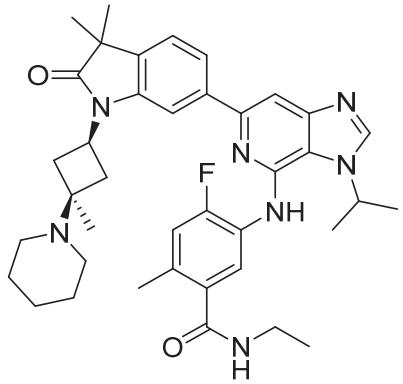
[001764] (xix) 2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluoro-5-((3-isopropil-6-(1'-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-6'-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)benzamida (**Exemplo 275**)



[001765] 2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluoro-5-((3-isopropil-6-(1'-

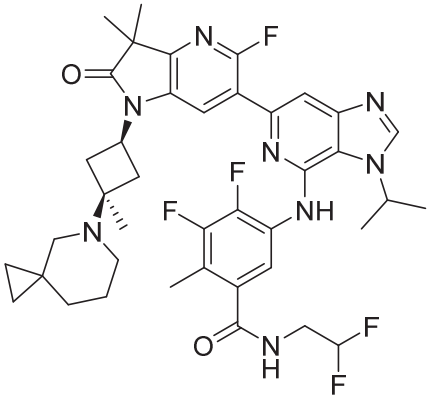
((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-6'-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)benzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6'-bromo-1'-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

[001766] (xx) 5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-4-fluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 276**)



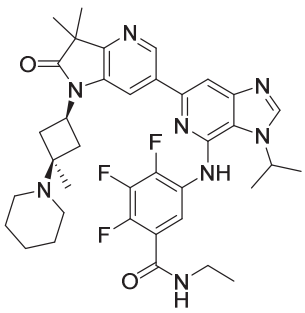
[001767] 5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-4-fluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-4-fluoro-2-metilbenzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida.

[001768] (xxi) N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluoro-5-((6-(5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida (**Exemplo 277**)



[001769] N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluoro-5-((6-(5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

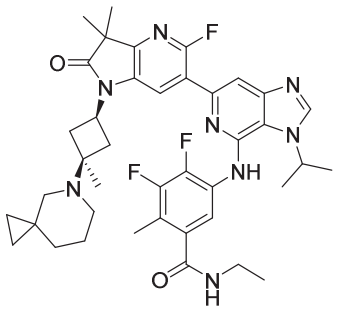
[001770] (xxii) 5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-2,3,4-trifluorobenzamida (**Exemplo 278**)



[001771] 5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-

3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-2,3,4-trifluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-2,3,4-trifluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

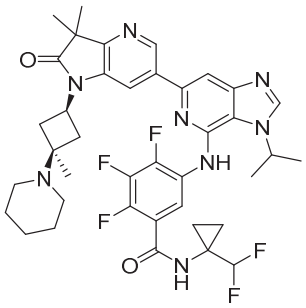
[001772] (xxiii) N-etil-3,4-difluoro-5-((6-(5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida (**Exemplo 279**)



[001773] N-etil-3,4-difluoro-5-((6-(5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

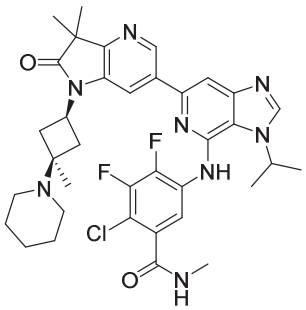
[001774] (xxiv) N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-

((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2,3,4-trifluorobenzamida (**Exemplo 280**)



[001775] N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2,3,4-trifluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-2,3,4-trifluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

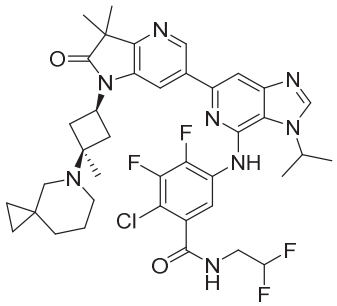
[001776] (xxv) 2-cloro-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-N-metilbenzamida (**Exemplo 281**)



[001777] 2-cloro-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-

il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-N-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-metilbenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

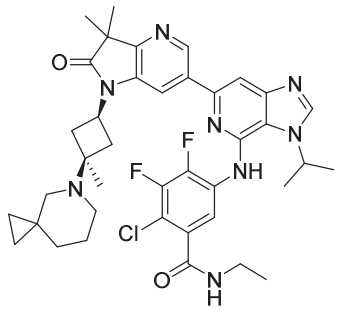
[001778] (xxvi) 2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 282**)



[001779] 2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-

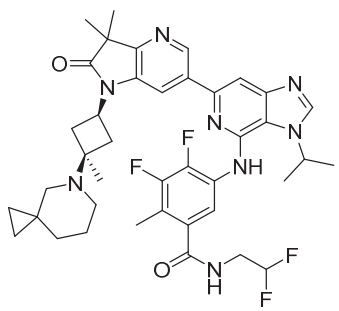
metilbenzamida, respectivamente.

[001780] (xxvii) 2-cloro-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 283**)



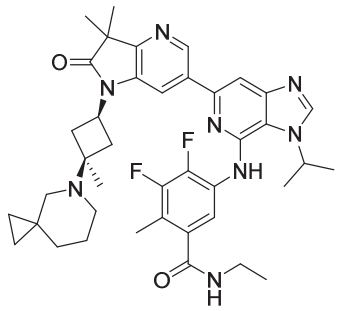
[001781] 2-cloro-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-etil-3,4-difluorobenzamida em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

[001782] (xxviii) N-(2,2-difluoroetil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 284**)



[001783] N-(2,2-difluoroetil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

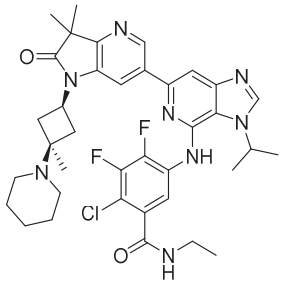
[001784] (xxix) 5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 285**)



[001785] 5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-3,4-difluoro-2-metilbenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona e

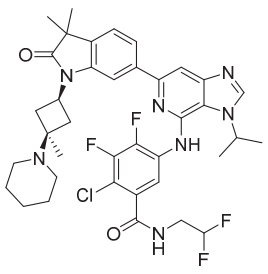
5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

[001786] (xxx) 2-cloro-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 286**)



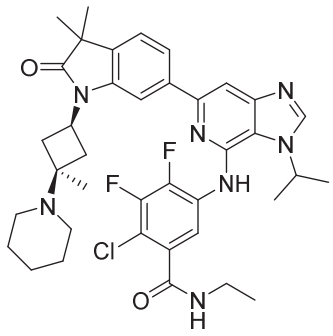
[001787] 2-cloro-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-etil-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

[001788] (xxxi) 2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 287**



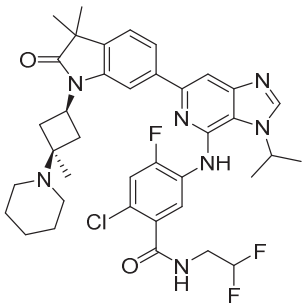
[001789] 2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-3,4-difluorobenzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida.

[001790] (xxxii) 2-cloro-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 288**)



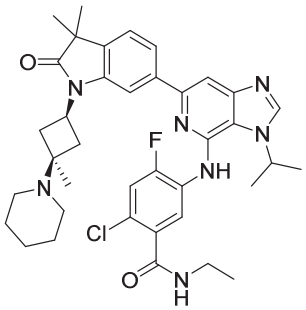
[001791] 2-cloro-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-3,4-difluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-etil-3,4-difluorobenzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida.

[001792] 2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluorobenzamida (**Exemplo 289**)



[001793] 2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-4-fluorobenzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida.

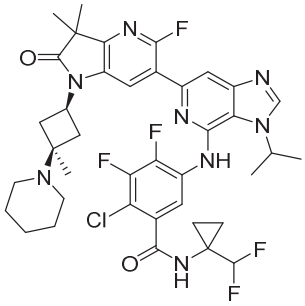
[001794] (xxxiv) 2-cloro-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-4-fluorobenzamida (**Exemplo 290**)



[001795] 2-cloro-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-etil-4-fluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-etil-4-fluorobenzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida.

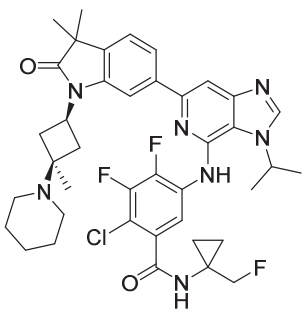
[001796] (xxxv) 2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-5-((6-(5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-

oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)benzamida (**Exemplo 291**)



[001797] 2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluoro-5-((6-(5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)benzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 6-bromo-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

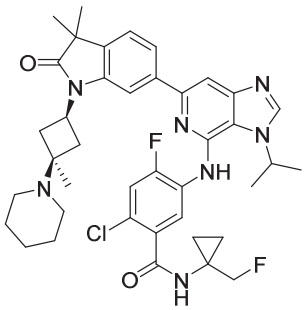
[001798] (xxxvi) 2-cloro-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida (**Exemplo 292**)



[001799] 2-cloro-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-

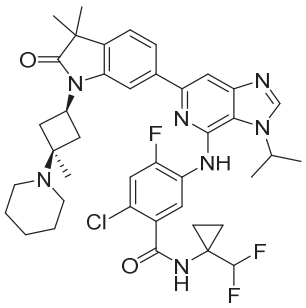
il)amino)-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-3,4-difluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida.

[001800] (xxxvii) 2-cloro-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida (**Exemplo 293**)



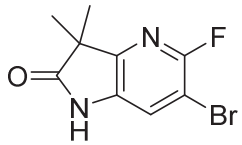
[001801] 2-cloro-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-4-fluoro-N-(1-(fluorometil)ciclopropil)benzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida.

[001802] (xxxviii) 2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluorobenzamida (**Exemplo 294**)



[001803] 2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluorobenzamida foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluorobenzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida.

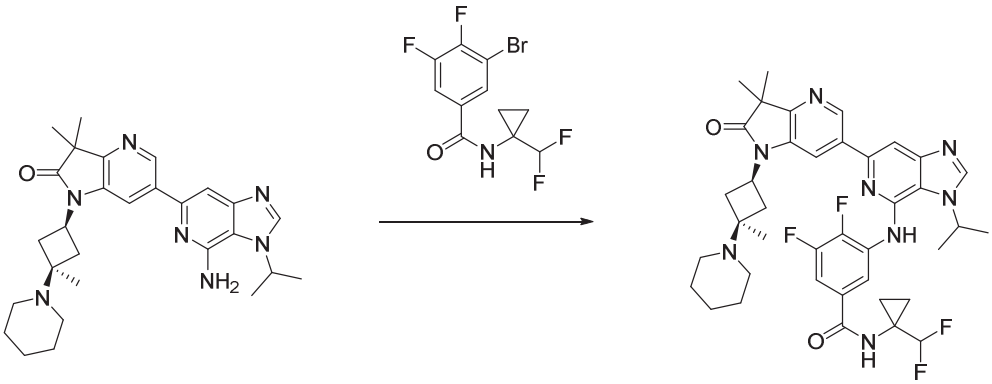
AA. Preparação de 6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona



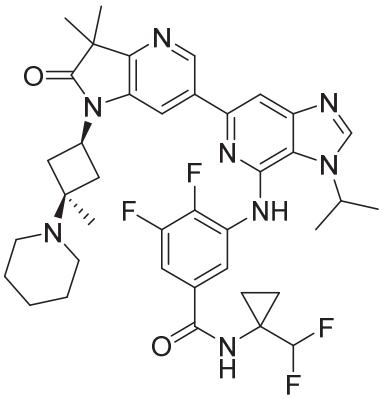
[001804] Em um frasco de 100 mL, de gargalo único, de fundo redondo foram colocados 6-bromo-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona (250 mg, 1,04 mmols), DMAP (13,0 mg, 0,10 mmols) e Boc_2O (294 mg, 1,35 mmols) em THF (5 mL). Após agitar em temperatura ambiente durante 18 hrs, a mistura foi concentrada e purificada por cromatografia de coluna rápida (100% de Hexano a 100% de EtOAc) para fornecer 6-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butila que foi dissolvido em MeCN (secado sobre peneiras, 10 mL). A este foi adicionado AgF2 (438 mg, 3,0 mmols) e a mistura de reação resultante foi agitada a 40 ºC durante 18 h. Em seguida, a mistura de reação foi resfriada para

temperatura ambiente e filtrada através de uma almofada de Celite. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia de coluna rápida (100% de Hexano a 100% de EtOAc) para fornecer 6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butila que foi dissolvido em DCM (3 mL). A este foi adicionado TFA (0,45 mL, 5,93 mmols). Após agitar em temperatura ambiente durante 30 min, a mistura de reação foi extinta com $NaHCO_3$ sat. e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), concentradas e purificadas por cromatografia de coluna rápida (100% Hexanos a 100% de EtOAc) para fornecer 6-bromo-5-fluoro-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona.

Procedimento 41: Preparação dos compostos de Fórmula I de acordo com o Esquema de Reação IX

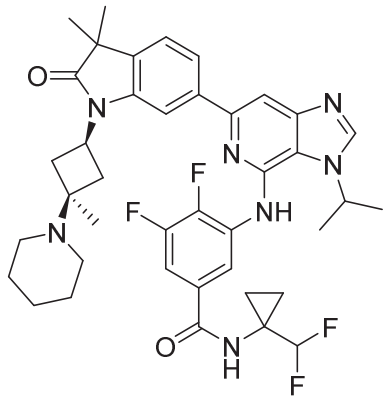


A. Preparação de N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4,5-difluorobenzamida (**Exemplo 242**)



[001805] Em um frasconete de micro-ondas foram colocados 6-(4-amino-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona (95,0 mg, 0,19 mmols), 3-bromo-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4,5-difluorobenzamida (127 mg, 0,39 mmols), $Pd_2(dba)_3$ (17,8 mg, 0,02 mmols), Xanthphos (20 mg, 0,04 mmols) e Cs_2CO_3 (254 mg, 0,78 mmols) em dioxano (3 mL) sob nitrogênio. A mistura foi colocada no reator de micro-ondas e aquecida a 150ºC durante 45 min. Em seguida, ela foi purificada por cromatografia rápida (100% de DCM a 100% de MeOH) seguida por cromatografia de fase reversa (0,1% TFA em água / 0,1% de TFA em ACN) para fornecer N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4,5-difluorobenzamida.

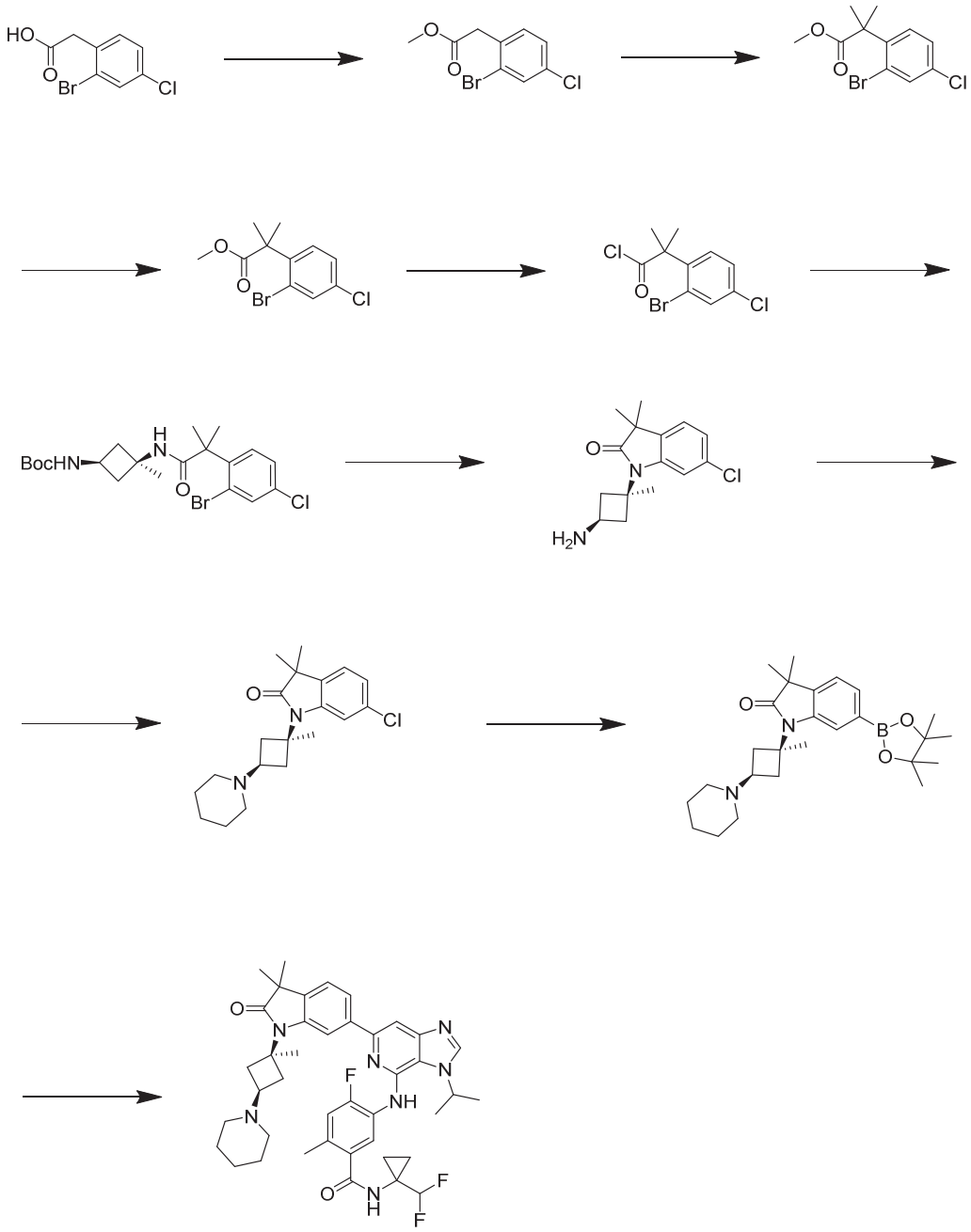
B. Preparação de N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4,5-difluorobenzamida (**Exemplo 243**)



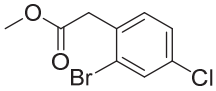
[001806] Em um frasco de 100 mL, de gargalo único, de fundo redondo foram colocados 6-(4-amino-3-isopropil-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-3,3-dimetil-1-[3-metil-3-(1-piperidil)ciclobutil]indolin-2-ona (127 mg, 0,26 mmols), 3-bromo-N-[1-(difluorometil)ciclopropil]-4,5-difluoro-benzamida (170 mg, 0,52 mmols), XantPhos Pd G4 (50,2 mg, 0,05

mmols) e carbonato de césio (48,6 mg, 0,78 mmols) em dioxano (10 mL) sob nitrogênio. Após agitar a 150ºC durante 18 h, a mistura de reação foi transferida para um frasconete de micro-ondas, colocada no reator de micro-ondas e aquecida a 150°C durante 1 h. Em seguida, ela foi filtrada através de uma almofada de Celite, lavada com MeOH, concentrada e purificada por cromatografia rápida (DCM / 5% NEt3 em MeOH) e cromatografia de fase reversa (0,1% TFA em água / 0,1% de TFA em ACN) para fornecer N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-3-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4,5-difluorobenzamida.

Procedimento 42: Preparação dos compostos de Fórmula I de acordo com o Esquema de Reação X



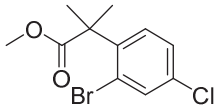
A. Preparação de 2-(2-bromo-4-clorofenil)acetato de metila



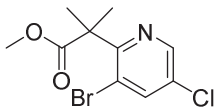
[001807] Em um frasco de 100 mL, de gargalo único, de fundo redondo foi colocado ácido 2-(2-bromo-4-cloro-fenil)acético comercialmente disponível (5 g, 20,0 mmols) em metanol (30 mL). A este foi adicionado H_2SO_4 (0,3 mL) e a mistura resultante foi agitada em RT durante 16 h. Em seguida, ela foi concentrada, redissolvida em

DCM e $NaHCO_3$ sat. e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas (Na_2SO_4), purificadas por cromatografia rápida (100% de Hexano a 100% de EtOAc) para fornecer 2-(2-bromo-4-clorofenil)acetato de metila.

B. Preparação de 2-(2-bromo-4-clorofenil)-2-metilpropanoato de metila

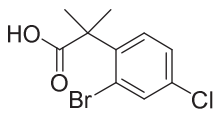


[001808] Em um frasco de 100 mL, de gargalo único, de fundo redondo foi colocado 2-(2-bromo-4-clorofenil)acetato de metila (5,0 g, 19 mmols) em THF (30 mL). A este foi adicionado NaH (2,3 g, 57 mmols) at 0ºC e a mistura resultante foi agitada durante 20 min seguida pela adição de MeI (8,1 g, 57 mmols). Após a mistura ser aquecida para RT e agitada durante 5 hr, ela foi extinta com NH_4Cl sat. e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas (Na_2SO_4) e purificadas por cromatografia rápida (100% de Hexano a 100% de EtOAc) para fornecer 2-(2-bromo-4-clorofenil)-2-metilpropanoato de metila.



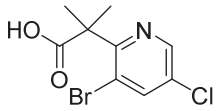
[001809] 2-(3-bromo-5-cloropiridin-2-il)-2-metilpropanoato de metila foi preparado usando um procedimento similar, exceto que comercialmente disponível 2-(3-bromo-5-cloropiridin-2-il)acetato de metila foi usado em vez de 2-(2-bromo-4-clorofenil)acetato de metila.

C. Preparação de ácido 2-(2-bromo-4-clorofenil)-2-metilpropanoico



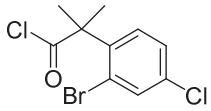
[001810] Em um frasco de 100 mL, de gargalo único, de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo foi colocado 2-(2-bromo-4-clorofenil)-2-metilpropanoato de metila (2,2 g, 7,5 mol) em metanol (10 mL) e água (10 mL). A este foi adicionado NaOH (2 g, 50

mmols) e a mistura resultante foi agitada a 110ºC durante 16 h. Em seguida, ela foi resfriada para RT, concentrada sob pressão reduzida, re-dissolvido em água. A este foi adicionado ácido cítrico para diminuir o pH para 6. Os precipitados foram coletados por filtragem, lavados com água e secados para fornecer ácido 2-(2-bromo-4-clorofenil)-2-metilpropanoico que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

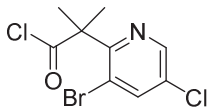


[001811] Ácido 2-(3-Bromo-5-cloropiridin-2-il)-2-metilpropanoico foi preparado usando um procedimento similar, exceto que 2-(3-bromo-5-cloropiridin-2-il)-2-metilpropanoato de metila foi usado em vez de 2-(2-bromo-4-clorofenil)-2-metilpropanoato de metila.

D. Preparação de cloreto de 2-(2-bromo-4-clorofenil)-2-metilpropanoíla

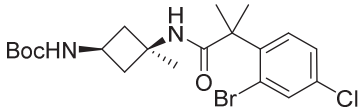


[001812] Em um frasco de 100 mL, de gargalo único, de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo foi colocado ácido 2-(2-bromo-4-clorofenil)-2-metil-propanoico (800 mg, 2,9 mmols). A este foram adicionados cloreto de tionila (6,3 mL, 86 mmols) e DMF (0,5 mL). A mistura resultante foi agitada a 80ºC durante 3 h. Em seguida, ela foi resfriada para RT e concentrada para fornecer cloreto de 2-(2-bromo-4-clorofenil)-2-metilpropanoíla que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

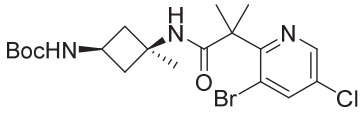


[001813] Cloreto de 2-(3-Bromo-5-cloropiridin-2-il)-2-metilpropanoíla foi preparado usando um procedimento similar, exceto que ácido 2-(3-bromo-5-cloropiridin-2-il)-2-metilpropanoico foi usado em vez de ácido 2-(2-bromo-4-clorofenil)-2-metil-propanoico.

E. Preparação de ((1s,3s)-3-(2-(2-bromo-4-clorofenil)-2-metilpropanamido)-3-metilciclobutil)carbamato de terc-butila

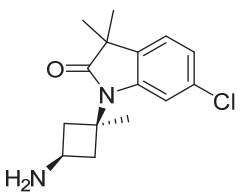


[001814] Em um frasco de 100 mL, de gargalo único, de fundo redondo foi colocado cloreto de 2-(2-bromo-4-clorofenil)-2-metilpropanoíla (820 mg, 2,8 mmols) em diclorometano (10 mL). A este foram adicionados a ((1s,3s)-3-amino-3-metilciclobutil)carbamato de terc-butila (560 mg, 2,8 mmols) e DIPEA (5 mL, 29 mmols). A mistura resultante foi agitada em RT durante 16 h. Em seguida, ela foi extinta com água e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas (Na_2SO_4) e concentradas para fornecer ((1s,3s)-3-(2-(2-bromo-4-clorofenil)-2-metilpropanamido)-3-metilciclobutil)carbamato de terc-butila que foi usado na etapa seguinte sem purificação.



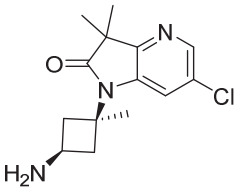
[001815] ((1s,3s)-3-(2-(3-bromo-5-cloropiridin-2-il)-2-metilpropanamido)-3-metilciclobutil)carbamato de terc-butila foi preparado usando um procedimento similar, exceto que cloreto de 2-(3-bromo-5-cloropiridin-2-il)-2-metilpropanoíla foi usado em vez de cloreto de 2-(2-bromo-4-clorofenil)-2-metilpropanoíla.

F. Preparação de 1-((1s,3s)-3-amino-1-metilciclobutil)-6-cloro-3,3-dimetilindolin-2-ona



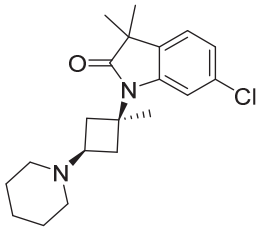
[001816] Em um frasco de 100 mL, de gargalo único, de fundo redondo foram colocados ((1s,3s)-3-(2-(2-bromo-4-clorofenil)-2-metilpropanamido)-3-metilciclobutil)carbamato de terc-butila (600 mg,

1,3 mmols) e KOH (600 mg, 11 mmols) em DMSO (6 mL). Após a mistura ser agitada a 120ºC durante 16 h, ela foi resfriada para RT, diluída com água, neutralizada com HCl a 2 N e extraída com DCM:IPA (3:1). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas e purificadas por cromatografia rápida (100% de DCM a 100% de MeOH) para fornecer 1-((1s,3s)-3-amino-1-metilciclobutil)-6-cloro-3,3-dimetilindolin-2-ona.



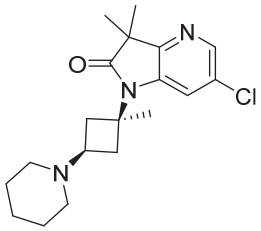
[001817] 1-((1s,3s)-3-Amino-1-metilciclobutil)-6-cloro-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que ((1s,3s)-3-(2-(3-bromo-5-cloropiridin-2-il)-2-metilpropanamido)-3-metilciclobutil)carbamato de terc-butila foi usado em vez de ((1s,3s)-3-(2-(2-bromo-4-clorofenil)-2-metilpropanamido)-3-metilciclobutil)carbamato de terc-butila.

G. Preparação de 6-cloro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-1-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona



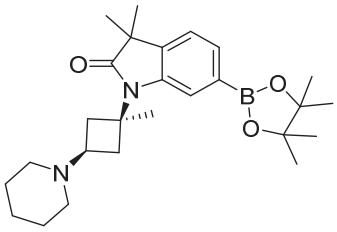
[001818] Em um frasco de 200 mL, de único gargalo, de fundo redondo foi colocado 1-((1s,3s)-3-amino-1-metilciclobutil)-6-cloro-3,3-dimetilindolin-2-ona (40 mg 0,14 mmols) em diclorometano (20 mL). A este foi adicionado glutaraldeído (120 mg, 0,86 mmols) em diclorometano (40 mL) seguida pela adição de triacetoxiboro-hidreto de sódio (91 mg, 0,43 mmols) e ácido acético (26 mg, 0,43 mmols). Após a mistura ser agitada a RT durante 3 h, ela foi extinta com $NaHCO_3$ sat. e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas

foram lavadas com $NaHCO_3$ sat. e salmoura, concentradas e purificadas por cromatografia rápida (100% de DCM a 100% de MeOH) para fornecer 6-cloro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-1-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona.



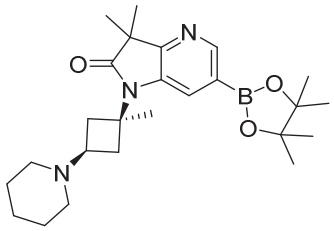
[001819] 6-Cloro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-1-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 1-((1s,3s)-3-amino-1-metilciclobutil)-6-cloro-3,3-dimetil-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi usada em vez de 1-((1s,3s)-3-amino-1-metilciclobutil)-6-cloro-3,3-dimetilindolin-2-ona.

H. Preparação de 3,3-dimetil-1-((1s,3s)-1-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



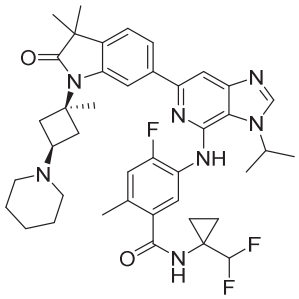
[001820] Em um tubo selado foram colocados 6-cloro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-1-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona (40 mg, 0,12 mmols), bis(pinacolato)diboro (88 mg, 0,35 mmols), acetato de potássio (45 mg, 0,46 mmols), Pd_2dba_3 (5,3 mg, 0,0058 mmols) e XPhos (8,3 mg, 0,017 mol) em dioxano (2 mL). A mistura foi borrifada com nitrogênio durante 5 min e agitada a 100ºC durante 72 h. Em seguida, ela foi resfriada para RT, diluída com EtOAc e filtradas através de uma almofada de Celite. O filtrado foi concentrado para fornecer 3,3-dimetil-1-((1s,3s)-1-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona que foi usado

na etapa seguinte sem purificação.



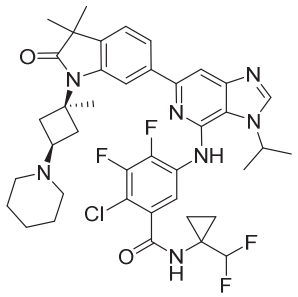
[001821] 3,3-Dimetil-1-((1s,3s)-1-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 6-cloro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-1-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona foi usada em vez de 6-cloro-3,3-dimetil-1-((1s,3s)-1-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)indolin-2-ona.

I. Preparação de N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-1-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzamida (**Exemplo 295**)

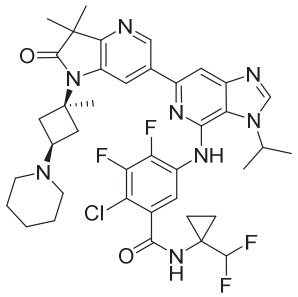


[001822] Em um tubo selado foram colocados 3,3-dimetil-1-((1s,3s)-1-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (40 mg, 0,046 mmols), 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida (110 mg, 0,23 mmols), $Pd(PPh_3)_4$ (2,6 mg, 0,0023 mmols), Na_2CO_3 a 2 M (0,068 mL) em dioxano (4 mL). A mistura foi desgaseificada com N_2 e agitada a 90ºC durante 2 h. Em seguida, ela foi resfriada para RT, diluída com EtOAc (4 mL) e filtrada através de uma almofada de Celite. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia rápida (100% de DCM a

100% de MeOH) e cromatografia de fase reversa (0,1% de TFA em ACN/0,1% de TFA em água) para fornecer N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-1-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-4-fluoro-2-metilbenzamida.



[001823] 2-Cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-1-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxoindolin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 296**) foi preparada usando um procedimento similar, exceto que 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foi usada em vez de 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida.



[001824] 2-Cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-5-((6-(3,3-dimetil-1-((1s,3s)-1-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-3,4-difluorobenzamida (**Exemplo 297**) foi preparado usando um procedimento similar, exceto que 3,3-dimetil-1-((1s,3s)-1-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-di-hidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-

imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-2-cloro-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3,4-difluorobenzamida foram usadas em vez de 3,3-dimetil-1-((1s,3s)-1-metil-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona e 5-((6-bromo-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)amino)-N-(1-(difluorometil)ciclopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida, respectivamente.

[001825] Os dados analíticos para os exemplos 1 a 297 são estabelecidos na Tabela 1.

Ensaio de IC_{50} de HPK1

[001826] A atividade enzimática da HPK1 humana (MAP4K1) foi monitorada em um ensaio bioquímico na presença ou ausência de compostos e usando um substrato peptídico sintético. Um aumento na fosforilação do peptídeo por HPK1 foi indicativo de sua atividade cinase.

[001827] Domínio HPK1 cinase recombinante produzido por meio da infecção por baculovírus de células de inseto foi obtido de Proteros (Proteros Bioestruturas #PR-0322) e foi pré-ativado na presença de ATP a 2 mM (Sigma-Aldrich, cat #GE27-2056-01) e cloreto de magnésio a 2 mM durante 16 horas a 4 °C. A mistura de reação de proteína foi em seguida, carregada em uma coluna de dessalinização (Thermo Fisher Scientific, Cat #89889) para remover o excesso de ATP. HPK1 foi eluído com tampão contendo Tris a 20 mM (2-amino-2-(hidroximetil) propano-1,3-diol) pH 8,0, NaCl a 150 mM, ditiotreitol a 2 mM e 5% de glicerol e foi congelado a -80 ° C durante o uso posterior. Fosforilação dupla de HPK1 foi confirmada por espectrometria de massa.

[001828] Dez nanolitros de compostos teste dissolvido em DMSO em várias concentrações foram aplicadas em uma placa de 384 cavidades ProxiPlate (PerkinElmer #6008289). Cinco microlitros de uma solução de HPK1 recombinante diluída em tampão de ensaio de HPK1 cinase

(BES a 50 mM [ácido N,N-Bis(2-hidroxietil)-2-aminoetanossulfônico], pH 7,0; cloreto de magnésio a 10 mM; 0,01% Triton X-100; ditiotreitol a 1 mM; 0,01% de albumina de soro bovino; ortovanadato de sódio 0,1 mM) foi adicionado à placa contendo o composto e foi incubado durante 15 minutos a 25°C. Cinco microlitros de uma mistura de ATP (Sigma-Aldrich # A6559) e substrato de peptídeo STK S1 (Cisbio #61ST1BLC) diluída em tampão de ensaio de HPK1 cinase foram em seguida adicionados para iniciar a reação. As concentrações finais foram de 0,15 nM para HPK1, 10 M para ATP e 1 µM para o substrato de peptídeo STK S1. A mistura de reação foi incubada a 25°C durante 3 horas e foi interrompida com a adição de 10 µl de um tampão de detecção contendo EDTA (ácido etilenodiaminatetra-acético) (Cisbio # 62SDBRDF) suplementado com anticorpos antifosfo-serina/treonina rotulados com criptato de Európio (Cisbio # 62ST1PEJ) e estreptavidina rotulada com XL665 (Cisbio # 610SAXLG). A mistura foi incubada durante 16 horas em temperatura ambiente e a fosforilação de peptídeo foi medida por transferência de energia de fluorescência resolvida com o tempo (665 nm/620 nm) em um leitor de placa Envision (PerkinElmer).

[001829] Os dados da Tabela 1 foram normalizados com base em controles positivos (estaurosporina) e negativos (DMSO). Ajustes de curvas de mínimos quadrados foram realizados usando um modelo de regressão não linear de inclinação variável de quatro parâmetros. IC_{50} é definido como a concentração de composto necessária para inibir 50% da fosforilação máxima. Os valores de IC_{50} de vários experimentos foram calculados pela média geométrica e o desvio padrão foi calculado.

Tabela 1.

Exemplo #	ES/EM m/z	^{1}H-RMN	IC_{50} de HPK1 (nM)
1	620,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,42 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,15 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,46 (m, 3H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,06 (m, 1H), 5,30 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,34 - 4,08 (m, 1H), 3,43 (dd, J = 51,1, 10,0 Hz, 3H), 2,97 - 2,65 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 1,82 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,55 (d, J = 6,5 Hz, 9H), 1,28 (s, 8H).	0,08
2	660,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,35 - 9,25 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 - 8,38 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,30 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,37 (hex, J = 8,2 Hz, 1H), 4,26 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 3,49 (q, J = 8,5 Hz, 1H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 2,99 - 2,87 (m, 2H), 26,87 - 2,72 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,21 - 2.12 (m, 2H), 2,00 - 1,88 (m, 2H), 1,87 - 1,79 (m, 2H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 1,67 - 1,53 (m, 10H), 1,47 - 1,35 (m, 1H), 1,29 (s, 6H).	0,1
3	634,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,40 - 10,05 (m, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,40 - 8,25 (m, 2H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 2H), 5,19 - 5,07 (m, 1H), 4,50 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,44 - 4,30 (m, 1H), 4,04 - 3,46 (m, 6H), 3,28 - 3,09 (m, 1H), 3,09 - 2,90 (m, 2H), 2,85 - 2,75 (m, 2H), 2,48 - 2,05 (m, 3H), 1,90 - 1,64 (m, 5H), 1,58 - 1,34 (m, 9H), 1,24 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	0,1
4	624,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,70 - 10,46 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,16 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,62 - 5,40 (m, 1H), 5,29 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,35 (q, J = 8,4 Hz, 1H), 3,95 - 3,50 (m, 6H), 3,03 - 2,92 (m, 2H), 2,86 - 2,72 (m, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,55 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,1

5	624,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,71 - 10,52 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,17 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 51,4 Hz, 1H), 5,31 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,33 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 3,96 - 3,49 (m, 3H), 3,42 - 3,20 (m, 1H), 2,98 (q, J = 10,2 Hz, 2H), 2,86 - 2,72 (m, 5H), 2,60 - 2,05 (m, 3H, sobreposto com solvente), 2,32 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,2
6	634,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,29 - 9,10 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,17 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (dt, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,4, 1H), 5,28 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,56 - 4,41 (m, 1H), 4,38 - 4,16 (m, 5H), 4,14 - 4,02 (m, 1H), 3,19 - 3,11 (m, 1H), 2,99 - 2,69 (m, 7H), 2,33 (s, 3H), 2,20 - 1,99 (m, 1H), 1,55 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,1
7	654,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,25 - 10,15 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,37 - 5,21 (m, 1H), 4,29 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,14 (s, 1H), 3,04 - 2,85 (m, 4H), 2,81 - 2,70 (m, 5H), 2,32 (s, 3H), 1,56 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,4
8	666,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,92 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,19 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,20 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,32 - 5,22 (m, 1H), 4,08 (p, J = 8,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,87 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,54 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 2,96 (q, J = 9,8, 9,2 Hz, 2H), 2,91 - 2,82 (m, 2H), 2,73 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,22 - 2.13 (m, 2H), 2,13 - 2,05 (m, 2H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,08

9	652,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,42 - 9,15 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,40 - 8,33 (m, 1H), 8,23 - 8,17 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 12,1, 2,9 Hz, 1H), 5,29 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 4,53 - 3,99 (m, 8H), 3,22 - 2,76 (m, 5H), 2,74 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,41 - 2,37 (m, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,29 (d, J = 1,8 Hz, 6H).	0,1
10	666,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,35 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,21 - 8,16 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,27 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,13 (p, J = 8,5 Hz, 1H), 3,70 - 3,58 (m, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 2H), 3,06 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 3,00 - 2,88 (m, 2H), 2,79 - 2,69 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,04 - 1,92 (m, 4H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,29 (s, 6H).	0,1
11	594,3	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,06 (s, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,33 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,37 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,81 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 3,39 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 2,91 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,38 - 1,28 (m, 12H).	0,1
12	650,3	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,08 (s, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,33 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,36 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 11,8, 4,8 Hz, 1H), 3,88 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,54 - 3,38 (m, 2H), 2,96 (d, J = 4,0 Hz, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,10 (s, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,77 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,35 (s, 6H), 1,15 (d, J = 7,1 Hz, 3H).	0,09

13	650,3	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,09 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,37 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,46 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,03 - 3,88 (m, 2H), 3,54 - 3,42 (m, 1H), 3,15 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 3,10 - 2,97 (m, 3H), 2,90 (s, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,06 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 1H), 1,73 (dd, J = 6,5, 5,2 Hz, 7H), 1,41 (s, 6H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H).	0,1
14	612,3	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,98 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 5,33 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,32 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,43 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 2,92 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,73 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,43 - 1,33 (m, 12H).	0,3
15	642,3	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 5,37 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 4,41 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 3,81 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 3,05 - 2,93 (m, 6H), 2,91 (s, 3H), 2,50 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 1,77 (dd, J = 6.7, 1,9 Hz, 6H), 1,41 (d, J = 1,9 Hz, 6H), 1,38 (d, J = 1,9 Hz, 6H).	0,1
16	634,4	^{1}H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) delta 8,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (s, 0H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 0H), 7,66 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,90 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,67 (d, J = 53,6 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,90 (s, 1H), 2,71 - 2,54 (m, 4H), 2,44 (s, 1H), 1,23 (d, J = 16,2 Hz, 8H), 1,07 (s, 3H), 0,97 - 0,81 (m, 2H).	0,1
17	622,4	^{1}H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) delta 8,14 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,17 - 4,72 (m, 1H), 3,51 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 2,80 - 2,60 (m, 2H), 2,05 (d, J = 35,4 Hz, 0H), 1,25 (s, 8H), 0,85 (d, J = 18,2 Hz, 1H), 0,07 (d, J = 4,3 Hz, 4H).	0,04

18	621,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,34 (s, 1H), 8,85 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,19 - 8,13 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,35 - 5,24 (m, 1H), 4,33 - 4,22 (m, 1H), 3,60 - 3,49 (m, 1H), 3,39 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,98 - 2,75 (m, 5H), 2,74 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 1,76 - 1,59 (m, 3H), 1,56 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,43 (t, J = 14,4 Hz, 1H), 1,31 (s, 6H).	0,4
19	697,5	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,83 (t, J = 1,8 Hz, 3H), 8,59 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,11 (t, J = 57,3 Hz, 1H), 5,41 - 5,29 (m, 1H), 4,32 (h, J = 8,5, 7,8 Hz, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 1H), 3,39 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,99 - 2,74 (m, 5H), 2,31 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,76 - 1,62 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,46 - 1,37 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,11 - 1,03 (m, 2H), 0,96 - 0,88 (m, 2H).	0,3
20	670,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,33 (s, 1H), 8,63 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,23 - 5,92 (m, 1H), 5,34 - 5,23 (m, 1H), 4,25 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 3,69 - 3,55 (m, 2H), 3,47 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,98 - 2,69 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 1,82 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,54 (d, J = 6,5 Hz, 8H), 1,27 (s, 6H).	0,05
21	684,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,48 (s, 1H), 8,90 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 3H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,97 (td, J = 56,2, 3,4 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,43 - 4,18 (m, 2H), 3,54 - 3,31 (m, 3H), 2,84 (dp, J = 41,0, 11,3, 10,6 Hz, 7H), 2,31 (s, 3H), 1,82 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,75 - 1,46 (m, 9H), 1,41 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,27 (s, 6H), 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 3H).	0,05

21A (pico de 1ª eluição)	684,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,48 (s, 1H), 8,90 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 3H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,97 (td, J = 56,2, 3,4 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,43 - 4,18 (m, 2H), 3,54 - 3,31 (m, 3H), 2,84 (dp, J = 41,0, 11,3, 10,6 Hz, 7H), 2,31 (s, 3H), 1,82 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,75 - 1,46 (m, 9H), 1,41 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,27 (s, 6H), 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 3H).	0,07
21B (pico de 2ª eluição)	684,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,48 (s, 1H), 8,90 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 3H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,97 (td, J = 56,2, 3,4 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,43 - 4,18 (m, 2H), 3,54 - 3,31 (m, 3H), 2,84 (dp, J = 41,0, 11,3, 10,6 Hz, 7H), 2,31 (s, 3H), 1,82 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,75 - 1,46 (m, 9H), 1,41 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,27 (s, 6H), 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 3H).	0,07
22	676,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,23 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,30 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,03 (q, J = 5,7 Hz, 1H), 3,87 - 3,77 (m, 1H), 3,42 (dd, J = 39,1, 9,9 Hz, 3H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 2,92 (q, J = 9,8 Hz, 2H), 2,78 (d, J = 11,8 Hz, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,87 - 1,47 (m, 15H), 1,39 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,07
23	702,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,44 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,58 - 8,52 (m, 1H), 8,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,34 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,30 (dq, J = 43,8, 8,2 Hz, 2H), 4,04 (p, J = 5,7 Hz, 2H), 3,83 (dt, J = 10,8, 5,0 Hz, 2H), 3,52 - 3,30 (m, 3H), 3,00 - 2,84 (m, 2H), 2,78 (td, J = 13,9, 12,7, 8,7 Hz, 5H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (td, J = 8,3, 4,1 Hz, 2H), 1,93 (dq, J = 11,8, 9,4 Hz, 2H), 1,87 - 1,48 (m, 15H), 1,41 (t, J = 12,3 Hz, 1H).	0,2

24	648,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,52 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,23 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 1,8 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,34 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,23 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,48 (h, J = 8,4 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,15 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,95 - 2,70 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 1,81 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,56 (d, J = 6,5 Hz, 8H), 1,50 - 1,34 (m, 3H), 1,27 (s, 6H), 0,81 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	0,08
25	684,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,52 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,39 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,08 (tt, J = 56,5, 4,5 Hz, 1H), 5,36 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,29 - 4,16 (m, 1H), 3,48 (h, J = 8,1 Hz, 1H), 3,42 - 3,29 (m, 4H), 2,95 - 2,70 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,04 (ttd, J = 18,0, 7,0, 4,5 Hz, 2H), 1,82 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 8H), 1,41 (dd, J = 14,7, 10,5 Hz, 1H), 1,27 (s, 6H).	0,07
26	646,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,46 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,29 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,34 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,35 - 4,22 (m, 1H), 3,52 (h, J = 8,3 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,99 - 2,75 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 9H), 1,43 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,30 (s, 6H), 0,65 (td, J = 7,0, 4,7 Hz, 2H), 0,51 - 0,42 (m, 2H).	0,1
27	696,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,51 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,09 (t, J = 57,3 Hz, 1H), 5,36 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,35 - 4,22 (m, 1H), 3,58 - 3,32 (m, 4H), 3,02 - 2,74 (m, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,77 - 1,52 (m, 7H), 1,49 - 1,35 (m, 1H), 1,30 (s, 7H), 1,11 - 1,04 (m, 2H), 0,88 (hept, J = 2,5 Hz, 2H).	0,07

28	684,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,40 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,67 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 3H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,32 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,25 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,67 (td, J = 13,9, 6,3 Hz, 2H), 3,56 - 3,32 (m, 3H), 3,00 - 2,72 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 1,76 - 1,49 (m, 12H), 1,41 (q, J = 12,7, 11,4 Hz, 1H), 1,29 (s, 6H).	0,1
29	666,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,47 (s, 1H), 8,85 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 20,7, 9,2 Hz, 3H), 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,44 - 5,28 (m, 1H), 4,41 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,27 (dt, J = 12,9, 5,8 Hz, 3H), 3,58 - 3,31 (m, 3H), 2,99 - 2,71 (m, 7H), 2,32 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,77 - 1,53 (m, 8H), 1,48 - 1,34 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H).	0,1
30	666,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,55 (s, 1H), 9,01 - 8,92 (m, 1H), 8,66 - 8,61 (m, 1H), 8,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (ddd, J = 17,7, 7,1, 1,8 Hz, 3H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,38 (p, J = 6,3, 5,9 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 5,6, 1,9 Hz, 1H), 4,35 - 4,22 (m, 3H), 3,58 - 3,32 (m, 3H), 3,01 - 2,71 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,59 (d, J = 6,6 Hz, 8H), 1,42 (ddt, J = 16,1, 12,5, 6,3 Hz, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,11 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	0,1
31	684,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,49 (s, 1H), 8,87 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 9,4 Hz, 3H), 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,60 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,48 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 4,26 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,49 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,98 - 2,73 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,77 - 1,49 (m, 8H), 1,49 - 1,36 (m, 1H), 1,29 (s, 6H).	0,08

32	738,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,48 (s, 1H), 8,84 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,64 - 7,48 (m, 4H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,09 (t, J = 57,3 Hz, 1H), 5,35 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4,35 - 4,21 (m, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 2H), 3,85 (dt, J = 10,9, 5,0 Hz, 2H), 3,56 - 3,34 (m, 3H), 2,96 (qd, J = 9,2, 2,6 Hz, 2H), 2,87 - 2,73 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,89 - 1,52 (m, 15H), 1,41 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,10 - 1,04 (m, 2H), 0,89 (hept, J = 3,5, 2,7 Hz, 2H).	0,08
33	605,3	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,77 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (dt, J = 2,5, 0,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 8,4, 0,6 Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 4,31 - 4,20 (m, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 3,72 - 3,63 (m, 1H), 3,53 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,02 (qd, J = 9,0, 2,7 Hz, 2H), 2,88 (tdd, J = 12,4, 6,5, 3,3 Hz, 3H), 2,56 - 2,52 (m, 3H), 2,01 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 1,88 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,83 - 1,66 (m, 1H), 1,56 (qt, J = 12,8, 3,8 Hz, 1H), 1,38 - 1,23 (m, 11H).	0,2
34	619,4	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,75 - 8,72 (m, 1H), 7,90 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 3,92 (dq, J = 10,8, 3,6 Hz, 1H), 3,68 (p, J = 8,0 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,03 (qd, J = 9,0, 2,7 Hz, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 7H), 2,49 (s, 3H), 2,01 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 1,88 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,75 (q, J = 13,8, 13,3 Hz, 2H), 1,56 (qt, J = 13,4, 4,1 Hz, 1H), 1,37 - 1,23 (m, 11H).	0,6
35	680,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,51 (s, 1H), 8,90 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,21 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 14,3, 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,33 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,16 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 4,05 (dt, J = 11,5, 5,7 Hz, 2H), 3,84 (dt, J = 10,9, 5,1 Hz, 2H), 3,52 (h, J = 8,4 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,93 (qd, J = 9,3, 2,7 Hz, 2H), 2,87 - 2,70 (m, 6H), 2,39 (s, 3H), 1,90 - 1,54 (m, 15H), 1,43 (ddt, J = 12,2, 7,4, 3,9 Hz, 1H).	0,1

36	620,4	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,84 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,73 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 27,5 Hz, 2H), 3,83 (s, 0H), 3,71 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,02 (ddt, J = 52,7, 41,1, 10,9 Hz, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,01 - 1,67 (m, 3H), 1,53 - 1,36 (m, 10H).	0,1
37	620,4	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,60 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,72 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,59 - 3,38 (m, 1H), 3,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,06 (d, J = 13,1 Hz, 4H), 2,91 (d, J = 11,4 Hz, 0H), 2,49 (s, 3H), 2,01 - 1,65 (m, 3H), 1,42 (s, 12H).	0,1
38	646	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,31 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,84 - 7,55 (m, 4H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 4,04 - 3,95 (m, 1H), 3,65 - 335 (m, 3H), 3,20 - 2,50 (m, 13H), 2,39 (s, 3H), 1,92 - 176 (s, 2H), 1,53 - 1,30 (m, 10H), 1,07 (s, 6H).	0,07
39	622,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,12 - 9,97 (m), 8,70, 8,46, 8,15 (d, J = 4,6 Hz), 7,88, 7,78 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,63 - 7,47 (m), 7,39 (d, J = 7,7 Hz), 7,20 (d, J = 8,3 Hz), 5,30 (p, J = 6,5 Hz), 4,42 - 4,21 (m), 4,02 (d, J = 13,3 Hz), 3,75 - 3,53 (m), 3,40 (d, J = 12,2 Hz), 3,17 - 2,62 (m), 2,32, 1,56 (d, J = 6,5 Hz), 1,30 (s, 6H).	0,1
40	638,5	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,35 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,54 - 8,30 (m, 3H), 8,02 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,95 - 7,72 (m, 3H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 21,6, 8,3 Hz, 2H), 4,40 - 4,23 (m, 1H), 4,12 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,56 - 3,26 (m, 3H), 3,07 - 2,58 (m, 8H), 1,99 - 1,50 (m, 6H), 1,45 - 1,15 (m, 11H).	0,1

41	773,7	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,37 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,39 (q, J = 3,6, 3,0 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,04 - 3,81 (m, 2H), 3,41 (d, J = 11,8 Hz, 3H), 3,06 - 2,79 (m, 5H), 2,77 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,13 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,90 - 1,53 (m, 12H), 1,41 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,24 (d, J = 7,5 Hz, 5H).	0,07
42	755,5	^{1}H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) delta 7,95 (s, 1H), 7,93 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,87 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,00 (dt, J = 17,5, 6,4 Hz, 2H), 4,85 (dt, J = 9,5, 4,9 Hz, 2H), 4,39 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,18 - 4,01 (m, 1H), 3,86 (dd, J = 13,5, 8,9 Hz, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,28 (d, J = 28,3 Hz, 2H), 3,00 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 3H), 2,67 (dd, J = 17,8, 9,7 Hz, 5H), 2,45 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 2,41 - 2,29 (m, 2H), 1,84 (d, J = 11,3 Hz, 3H), 1,65 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 1,42 (d, J = 7,6 Hz, 5H), 1,31 - 1,23 (m, 4H).	0,06
43	765,6	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,82 (s, 0H), 9,35 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 0H), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,19 - 4,06 (m, 1H), 4,02 - 3,70 (m, 6H), 3,68 - 3,55 (m, 1H), 3,23 (s, 1H), 2,98 - 2,78 (m, 5H), 2,74 (dd, J = 4,7, 0,6 Hz, 3H), 2,69 - 2,64 (m, 0H), 2,36 - 2,25 (m, 3H), 2,11 (d, J = 10,9 Hz, 7H), 1,93 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,82 - 1,56 (m, 8H), 1,36 (s, 1H), 1,25 (d, J = 8,0 Hz, 4H).	0,08
44	713,5	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,30 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 8,23 - 8,15 (m, 2H), 8,12 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,60 - 4,47 (m, 1H), 4,17 - 4,09 (m, 1H), 3,97 - 3,81 (m, 2H), 3,73 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 3,06 - 2,93 (m, 1H), 2,77 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,72 - 2,57 (m, 4H), 2,31 (s, 4H), 2,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,09 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,88 - 1,72 (m, 2H), 1,73 - 1,55 (m, 5H), 1,55 - 1,29 (m, 3H), 1,30 - 1,23 (m, 4H), 1,22 - 1,17 (m, 2H).	0,2

45	648,5	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,39 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,14 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,99 - 7,75 (m, 2H), 7,67 - 7,42 (m, 3H), 7,23 (dd, J = 37,4, 8,1 Hz, 2H), 5,28 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,56 - 3,25 (m, 3H), 3,04 - 2,62 (m, 9H), 2,30 (s, 3H), 1,95 - 1,20 (m, 16H), 0,50 (t, J = 7,3 Hz, 6H).	0,1
46	703,5	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,38 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,14 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,43 (m, 4H), 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,28 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,63 - 3,23 (m, 7H), 3,08 - 2,62 (m, 10H), 2,30 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,91 - 1,28 (m, 16H).	0,1
47	721,6	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,44 (s, 1H), 8,56 - 8,24 (m, 3H), 8,05 - 7,71 (m, 4H), 7,66 - 7,33 (m, 3H), 4,70 - 3,24 (m, 12H), 3,10 - 2,59 (m, 6H), 2,07 (s, 3H), 1,94 - 1,12 (m, 14H).	0,2
48	717,6	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,35 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,14 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,33 (m, 4H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,08 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,55 - 3,27 (m, 7H), 3,12 - 2,63 (m, 10H), 2,29 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,96 - 1,50 (m, 14H), 1,41 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 0,76 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	0,1
49	689,5	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,34 (s, 1H), 8,44 (d, J = 29,5 Hz, 2H), 8,14 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,92 - 7,73 (m, 2H), 7,69 - 7,42 (m, 4H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,62 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,26 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 4,12 - 3,25 (m, 8H), 3,07 - 2,63 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,93 - 1,50 (m, 10H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,1
50	717,6	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,44 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,29 - 8,11 (m, 2H), 7,95 - 7,73 (m, 4H), 7,67 - 7,45 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,05 - 4,00 (m, 6H), 3,91 - 3,27 (m, 11H), 3,04 - 2,66 (m, 7H), 2,30 (s, 3H), 2,03 - 1,09 (m, 11H).	0,1

51	727,6	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,38 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32 - 8,04 (m, 2H), 7,98 - 7,73 (m, 4H), 7,74 - 7,51 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,47 - 3,25 (m, 8H), 3,07 - 2,65 (m, 9H), 2,30 (s, 3H), 2,12 - 1,14 (m, 16H), 0,87 - 0,58 (m, 4H).	0,1
52	729,6	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,32 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 2H), 7,95 - 7,76 (m, 4H), 7,71 - 7,48 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 33,9 Hz, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,00 - 2,65 (m, 9H), 2,29 (s, 3H), 1,91 - 1,53 (m, 9H), 1,43 - 1,14 (m, 5H), 1,04 (dd, J = 11,3, 6,6 Hz, 7H).	0,09
53	763,5	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,38 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,49 - 8,34 (m, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 - 7,42 (m, 4H), 7,17 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,38 - 5,14 (m, 1H), 4,33 - 3,93 (m, 2H), 3,89 - 3,60 (m, 2H), 3,57 - 3,21 (m, 3H), 3,03 - 2,65 (m, 7H), 2,41 - 2,18 (m, 5H), 1,90 - 1,47 (m, 16H), 1,38 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,14 - 0,90 (m, 9H).	0,08
54	735,5	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,42 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,63 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,29 - 3,28 (m, 9H), 3,07 - 2,62 (m, 5H), 2,35 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,95 - 1,23 (m, 14H), 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 6H).	0,4
55	793,5	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,35 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 - 7,42 (m, 4H), 7,17 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,27 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4,45 - 3,68 (m, 8H), 3,55 - 3,22 (m, 3H), 3,05 - 2,59 (m, 7H), 2,34 (s, 3H), 1,91 - 1,44 (m, 15H), 1,35 (s, 5H), 1,07 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,2
56	735,5	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,40 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 - 7,60 (m, 2H), 7,54 - 7,41 (m, 2H), 7,18 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,62 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,18 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,96 - 3,61 (m, 4H), 3,55 - 3,08 (m, 5H), 3,04 - 2,65 (m, 6H), 2,43 - 2,31 (m, 5H), 1,89 - 1,23 (m, 13H), 1,03 (dt, J = 9,5, 7,3 Hz, 6H).	0,3

57	606,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,67 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,62 - 8,40 (m, 1H), 8,15 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,18 (dt, J = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 7,09 - 6,94 (m, 2H), 5,59 - 5,15 (m, 1H), 3,88 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,51 - 3,29 (m, 3H), 3,12 (s, 2H), 2,84 - 2,68 (m, 5H), 2,57 - 2,44 (m, 3H), 2,40 - 2,25 (m, 5H), 1,83 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 1,56 (d, J = 6,5 Hz, 8H), 1,46 - 1,34 (m, 1H), 1,24 (s, 6H).	0,2
58a	701,61	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,40 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,32 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 4,20 - 4,12 (m, 1H), 3,89 (dd, J = 31,5, 7,9 Hz, 2H), 3,73 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 2H), 3,52 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,07 - 2,72 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,12 - 2,06 (m, 4H), 1,89 - 1,54 (m, 8H), 1,32 - 1,23 (m, 3H).	0,1
58	604,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,68 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,31 - 7,98 (m, 2H), 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,29 - 6,97 (m, 3H), 4,17 (p, J = 5,3 Hz, 1H), 3,93 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,58 - 3,27 (m, 3H), 3,13 (s, 2H), 2,75 (d, J = 4,6 Hz, 5H), 2,61 - 2,51 (m, 2H), 2,41 - 2,21 (m, 4H), 1,93 - 1,00 (m, 17H).	0,6
59	763,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,36 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 3H), 7,17 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,36 - 5,20 (m, 1H), 4,20 (p, J = 8,5 Hz, 1H), 3,91 - 3,80 (m, 2H), 3,79 - 3,63 (m, 2H), 3,52 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,02 - 2,84 (m, 2H), 2,85 - 2,72 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,90 - 1,62 (m, 8H), 1,62 - 1,54 (m, 7H), 1,47 - 1,35 (m, 1H), 1,33 (s, 9H).	0,3

60	749,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,31 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 7,19 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,33 - 5,21 (m, 1H), 4,19 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 3,93 - 3,65 (m, 4H), 3,51 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,22 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 3,04 - 2,71 (m, 5H), 2,44 - 2,34 (m, 6H), 1,84 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,80 - 1,53 (m, 13H), 1,48 - 1,34 (m, 1H), 1,08 - 1,01 (m, 6H).	0,2
61	743,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,50 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,19 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6.73 - 6,40 (m, 1H), 5,28 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 4,20 (p, J = 8,4 Hz, 1H), 3,95 - 3,25 (m, 8H), 2,97 - 2,87 (m, 2H), 2,87 - 2,71 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 1,76 - 1,55 (m, 10H), 1,48 - 1,36 (m, 1H).	0,2
62	753,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,66 - 9,53 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 53,7 Hz, 2H), 5,32 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,28 (p, J = 8,4 Hz, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,54 - 3,30 (m, 5H), 2,98 - 2,88 (m, 2H), 2,88 - 2,73 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,26 - 1,89 (m, 4H), 1,84 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,76 - 1,59 (m, 3H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,48 - 1,35 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,1
63	642,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,34 (s, 1H), 8,68 - 8,54 (m, 1H), 8,40 - 8,30 (m, 1H), 8,00 - 7,88 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 3H), 7,48 - 7,31 (m, 2H), 6,16 - 5,69 (m, 1H), 5,27 - 5,22 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,99 - 2,63 (m, 6H), 2,47 - 2,30 (m, 4H), 1,98 - 1,14 (m, 16H).	0,1

64	745,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,86 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,74 - 8,61 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 1H), 7,50 - 7,30 (m, 1H), 6,06 (t, J = 56,9 Hz, 1H), 5,34 - 5,22 (m, 1H), 4,30 - 4,10 (m, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,66 - 3,55 (m, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 2,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,65 (d, J = 19,5 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 2,01 - 1,88 (m, 1H), 1,74 (t, J = 12,2 Hz, 4H), 1,67 - 1,55 (m, 7H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 1,39 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 1,30 (s, 6H), 1,16 - 1,04 (m, 2H), 0,95 - 0,90 (m, 2H).	0,1
65	714,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,42 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,2 Hz, 1H), 5,30 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,20 (p, J = 8,4 Hz, 1H), 3,51 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,00 - 2,70 (m, 7H), 2,36 (s, 3H), 1,91 - 1,33 (m, 11H), 1,28 (s, 6H), 1,10 - 1,03 (m, 2H), 0,88 (s, 2H).	0,1
66	726,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,37 (s, 1H), 8,85 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 – 7,54 (m, 2H), 7,47 – 7,31 (m, 2H), 7,22 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,1 Hz, 1H), 5,29 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,22 – 4,04 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,78 – 3,55 (m, 1H), 3,44 – 3,19 (m, 1H), 3,02 – 2,60 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 1,98 (t, J = 13,8 Hz, 1H), 1,84 – 1,50 (m, 11H), 1,28 (s, 6H), 1,07 (q, J = 5,0, 4,6 Hz, 2H), 0,89 (s, 3H).	0,09
67	715,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,37 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,74 - 8,65 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,09 (t, J = 57,2 Hz, 1H), 5,35 - 5,24 (m, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 1H), 3,40 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,97 - 2,75 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 1,85 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 1,76 - 1,61 (m, 3H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,42 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,06 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 0,92 (d, J = 6,0 Hz, 2H).	0,3

68	735,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,20 - 10,66 (m, 1H), 9,82 - 9,48 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,20 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,02 - 7,12 (m, 6H), 5,29 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,97 - 4,42 (m, 5H), 4,25 - 4,08 (m, 1H), 3,64 - 3,13 (m, 7H), 3,00 - 2,86 (m, 2H), 2,86 - 2,71 (m, 7H), 2,45 - 1,77 (m, 9H), 1,78 - 1,51 (m, 9H), 1,51 - 1,34 (m, 1H).	0,2
69	749,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,90 - 10,64 (m, 1H), 9,60 - 9,40 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,42 - 8,35 (m, 1H), 8,28 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,99 - 7,11 (m, 5H), 5,27 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 4,95 - 4,65 (m, 5H), 4,55 - 4,13 (m, 3H), 3,61 - 3,33 (m, 4H), 3,22 (p, J = 7,0 Hz, 3H), 2,98 - 2,87 (m, 2H), 2,86 - 2,74 (m, 4H), 2,40 - 1,96 (m, 7H), 1,88 - 1,76 (m, 3H), 1,76 - 1,53 (m, 9H), 1,48 - 1,35 (m, 1H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,1
70	769,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,68 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,01 - 7,36 (m, 5H), 7,20 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 5,29 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 4,96 - 4,69 (m, 5H), 4,18 (p, J = 8,6, 8,1 Hz, 1H), 3,94 - 3,03 (m, 9H), 3,03 - 2,82 (m, 3H), 2,80 - 2,65 (m, 4H), 2,60 - 2,44 (m, 1H, sobreposto com solvente), 2,38 (s, 3H), 2,43 - 1,69 (m, 5H), 1,59 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,7
71	739,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,18 - 10,61 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,02 - 7,10 (m, 6H), 5,64 - 5,39 (m, 1H), 5,28 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4,95 - 4,44 (m, 5H), 4,23 (s, 1H), 3,99 - 3,14 (m, 9H), 3,03 - 2,85 (m, 2H), 2,83 - 2,71 (m, 5H), 2,45 - 1,72 (m, 9H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 6H).	0,1
72	739,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,21 - 10,64 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,21 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,01 - 7,07 (m, 6H), 5,51 (d, J = 53,0, 1H), 5,29 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 4,86 - 4,46 (m, 5H), 4,31 - 4,16 (m, 1H), 3,97 - 3,15 (m, 9H), 2,95 (p, J = 9,6 Hz, 1H), 2,86 - 2,69 (m, 4H), 2,43 - 1,72 (m, 9H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 6H).	0,2

73	745,5	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,23 - 10,72 (m, 1H), 9,83 - 9,53 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz), 8,03 - 7,21 (m, 6H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,32 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,95 - 4,40 (m, 5H), 4,28 (p, J = 8,4 Hz, 1H), 4,05 (hex, J = 6,8 Hz, 1H), 3,70 - 3,13 (m, 7H), 2,93 (q, J = 9,3 Hz, 2H), 2,87 - 2,74 (m, 4H), 2,40 - 1,50 (m, 19H), 1,50 - 1,32 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,1
74	735,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,37 (s, 1H), 8,76 - 8,70 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,20 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,36 - 5,20 (m, 1H), 4,17 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 2H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 3,51 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,22 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 3,03 - 2,71 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,89 - 1,62 (m, 8H), 1,62 - 1,54 (m, 7H), 1,48 - 1,34 (m, 1H), 1,06 (t, J = 7,2, 3H).	0,2
75	763,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,34 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,27 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 2H), 7,18 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,34 - 5,21 (m, 1H), 4,16 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,93 - 3,76 (m, 2H), 3,76 - 3,63 (m, 2H), 3,49 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,97 - 2,81 (m, 2H), 2,81 - 2,71 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,86 - 1,51 (m, 17H), 1,45 - 1,32 (m, 1H), 0,82 (d, J = 6,7 Hz, 6H).	0,2
76	761,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,37 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,20 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,30 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,37 (hex, J = 8,1 Hz, 1H), 4,18 (p, J = 8,6 Hz, 1H), 3,93 - 3,78 (m, 2H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 3,51 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,02 - 2,72 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,23 - 2,12 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,94 (p, J = 9,6 Hz, 2H), 1,88 - 1,53 (m, 16H), 1,47 - 1,34 (m, 1H).	0,2

77	777,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,92 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 2H), 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,18 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,28 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 4,17 - 3,98 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,93 - 3,80 (m, 4H), 3,79 - 3,66 (m, 4H), 3,59 - 3,46 (m, 1H), 3,07 - 2,81 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,21 - 2,05 (m, 7H), 1,87 - 1,73 (m, 2H), 1,69 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,58 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 6H).	0,06
78	777,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,38 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,19 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,29 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,14 (p, J = 8,4 Hz, 1H), 4,04 (hex, J = 6.7 Hz, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 2H), 3,79 - 3,57 (m, 3H), 3,38 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,15 - 2,86 (m, 4H), 2,81 - 2,70 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,05 - 1,92 (m, 4H), 1,87 - 1,72 (m, 2H), 1,68 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,10 (d, J = 6,5 Hz, 6H).	0,2
79	618,51	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,36 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,32 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,53 (q, J = 8,2 Hz, 2H), 3,40 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,04 - 2,70 (m, 8H), 2,31 (s, 3H), 1,83 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,65 (dt, J = 40,1, 13,0 Hz, 4H), 1,29 (d, J = 19,6 Hz, 10H).	0,2
80	670,3	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,25 (s, 1H), 7,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,39 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,39 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,88 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,95 (t, J = 7,9 Hz, 4H), 2,91 - 2,85 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,18 (d, J = 12,3 Hz, 4H), 2,07 - 1,84 (m, 2H), 1,80 - 1,66 (m, 8H), 1,37 (s, 6H).	0,1

81	642,3	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,20 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,38 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,41 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,83 (dt, J = 11,2, 5,6 Hz, 1H), 3,75 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 3,17 - 2,95 (m, 4H), 2,95 - 2,83 (m, 7H), 2,44 (s, 3H), 1,72 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,38 (s, 6H).	0,3
82	626,3	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,07 (s, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,35 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 4,46 (p, J = 8,0 Hz, 1H), 3,81 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,09 - 2,91 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,71 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).	0,08
83	731,5	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,40 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 3H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,31 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,27 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 4,05 (dq, J = 13,8, 6,9 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 12,2 Hz, 3H), 3,02 - 2,73 (m, 5H), 2,31 (s, 3H), 2,08 (d, J = 3,7 Hz, 4H), 1,83 (t, J = 10,5 Hz, 4H), 1,69 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,59 - 1,54 (m, 7H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,1
84	743,6	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,33 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 - 8,13 (m, 2H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,80 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,06 - 2,71 (m, 5H), 2,32 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 1,84 (d, J = 13,8 Hz, 9H), 1,76 - 1,54 (m, 7H), 1,45 (d, J = 19,3 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 10,3 Hz, 5H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 4H).	0,2

85	757,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,42 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 3H), 7,66 - 7,61 (m, 2H), 4,88 (dd, J = 22,8, 5,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,32 (q, J = 7,2, 6,0 Hz, 3H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 3,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,61 - 3,47 (m, 2H), 3,40 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,18 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,08 - 2,78 (m, 4H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,90 - 1,56 (m, 13H), 1,41 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,27 (dq, J = 4,8, 2,4 Hz, 4H).	0,1
86	765,5	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,39 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,18 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,36 - 5,19 (m, 1H), 4,16 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,94 - 3,76 (m, 1H), 3,71 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,49 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,37 (tt, J = 10,1, 4,9 Hz, 7H), 3,18 (s, 3H), 3,05 - 2,68 (m, 9H), 2,36 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,92 - 1,50 (m, 12H), 1,41 (t, J = 12,7 Hz, 1H).	0,2
87	763,5	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,49 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 22,0, 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,32 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,19 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,86 (dq, J = 13,7, 7,2 Hz, 3H), 3,73 (dt, J = 17,1, 7,9 Hz, 2H), 3,53 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,02 - 2,73 (m, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,89 - 1,55 (m, 15H), 1,43 (p, J = 7,5 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	0,3
88	763,5	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 20,4, 8,3 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 4,6, 3,3 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,30 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,86 (p, J = 7,6 Hz, 3H), 3,79 - 3,64 (m, 1H), 3,52 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,03 - 2,74 (m, 7H), 2,37 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,91 - 1,53 (m, 15H), 1,43 (p, J = 7,1 Hz, 3H), 1,07 (t, J = 5,8 Hz, 3H), 0,82 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	0,2

89	769,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,46 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 10,6, 9,6 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,29 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,02 (dt, J = 7,5, 6,4 Hz, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 1H), 3,73 (dq, J = 12,8, 6,2 Hz, 2H), 3,54 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,95 (dq, J = 28,2, 9,8 Hz, 2H), 2,78 (dd, J = 13,2, 7,9 Hz, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,92 - 1,52 (m, 14H), 1,41 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,2
90	791,5	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,44 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 3H), 7,18 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,39 - 5,24 (m, 1H), 4,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,95 - 3,80 (m, 1H), 3,80 - 3,64 (m, 2H), 3,51 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,39 (d, J = 11,7 Hz, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,93 (dd, J = 25,6, 10,2 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 12,0, 7,1 Hz, 5H), 2,35 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,92 - 1,64 (m, 5H), 1,62 - 1,53 (m, 7H), 1,48 - 1,26 (m, 1H), 0,76 - 0,66 (m, 4H).	0,3
91	747,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,47 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,37 - 5,26 (m, 1H), 4,24 - 4,14 (m, 1H), 3,95 - 3,79 (m, 2H), 3,74 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 3,53 (dt, J = 17,1, 7,6 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,00 - 2,86 (m, 2H), 2,86 - 2,73 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,89 - 1,62 (m, 8H), 1,60 (dd, J = 6,6, 1,3 Hz, 7H), 1,48 - 1,29 (m, 1H), 0,66 (td, J = 7,1, 4,8 Hz, 2H), 0,50 - 0,42 (m, 2H).	0,1
92	721,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,42 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,45 - 8,37 (m, 1H), 8,20 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 7,20 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,29 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,23 - 4,11 (m, 2H), 3,95 - 3,79 (m, 1H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 3,51 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,91 (dt, J = 26,9, 10,2 Hz, 2H), 2,84 - 2,75 (m, 6H), 2,73 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,42 - 2,35 (m, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,90 - 1,63 (m, 8H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 6H).	0,08

93	739,6	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,31 (s, 1H), 8,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 1H), 4,02 - 3,79 (m, 1H), 3,79 - 3,65 (m, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,98 (dd, J = 26,5, 10,2 Hz, 2H), 2,83 (dd, J = 18,6, 9,4 Hz, 4H), 2,77 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,91 - 1,77 (m, 3H), 1,76 - 1,55 (m, 5H), 1,40 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 1,24 (d, J = 5,8 Hz, 3H).	0,2
94	729,5	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,31 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,29 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,34 - 5,20 (m, 0H), 4,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,99 - 3,61 (m, 4H), 3,50 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,06 - 2,76 (m, 9H), 2,34 - 2,27 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,92 - 1,59 (m, 10H), 1,60 - 1,51 (m, 6H), 0,65 (td, J = 7,1, 4,8 Hz, 2H), 0,52 - 0,40 (m, 2H).	0,06
95	719,5	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,35 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,36 - 4,24 (m, 1H), 4,09 (dt, J = 7,1, 3,3 Hz, 1H), 3,97 - 3,63 (m, 5H), 3,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,06 - 2,78 (m, 4H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,94 - 1,53 (m, 10H), 1,40 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,36 - 1,21 (m, 4H).	0,3
96	715,6	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,30 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,19 - 8,13 (m, 2H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 4,4, 1,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,19 - 4,07 (m, 1H), 3,99 - 3,79 (m, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,40 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,95 - 2,79 (m, 4H), 2,75 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,94 - 1,77 (m, 3H), 1,66 (d, J = 47,7 Hz, 6H), 1,40 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,32 - 1,21 (m, 4H).	0,2

97	705,3	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,35 (s, 1H), 8,98 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 8,5, 4,6, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 11,0, 8,5 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 3,98 - 3,68 (m, 2H), 3,37 (d, J = 12,4 Hz, 4H), 2,94 (dd, J = 30,4, 10,0 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 4,5 Hz, 4H), 2,09 (s, 4H), 1,92 - 1,53 (m, 11H), 1,48 - 1,21 (m, 5H).	0,4
98	743,1	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,41 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,14 (dt, J = 6,6, 4,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 5H), 3,52 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,04 - 2,94 (m, 2H), 2,92 - 2,79 (m, 2H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,91 - 1,53 (m, 10H), 1,42 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,26 (s, 13H).	0,09
99	763,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,78 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60 (d, J = 85,2 Hz, 3H), 7,17 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,37 - 5,23 (m, 1H), 4,78 (dt, J = 23,7, 7,5 Hz, 4H), 4,24 - 3,93 (m, 2H), 3,43 (dd, J = 57,4, 9,9 Hz, 6H), 2,84 (dd, J = 47,9, 10,0 Hz, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,32 - 1,92 (m, 3H), 1,86 - 1,51 (m, 10H), 1,40 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 5H).	0,2
100	777,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,96 (d, J = 129,8 Hz, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,97 - 7,38 (m, 5H), 7,19 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,39 - 5,27 (m, 1H), 4,78 (dt, J = 28,8, 7,4 Hz, 4H), 4,22 - 3,93 (m, 2H), 3,80 - 3,13 (m, 7H), 2,97 - 2,62 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,05 - 1,69 (m, 2H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 5H), 1,16 (s, 3H), 1,13 - 0,99 (m, 8H).	0,3

101	624,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,36 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,62 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,17 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 3,51 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,91 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,72 (d, J = 4,5 Hz, 3), 2,37 (s, 3H), 1,83 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,27 (s, 6H).	0,2
102	605,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,33 (s, 1H), 8,43 (m, 2H), 8,17 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,86(s, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 1H)), 7,69 - 7,50 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,63 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,27 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,51 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 3,45 - 3,33 (m, 2H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,88 - 2,76 (m, 3H), 2,74 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,66 (dd, J = 41,6, 13,1 Hz, 2H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,30 (s, 6H).	0,09
103	606,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,13 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,47 (m, 4H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,38 - 5,27 (m, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 1H), 3,73 - 3,60 (m, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 3,07 - 2,88 (m, 2H), 2,85 - 2,71 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,07 - 2,02 (m, 2H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,1
104	656,5	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,41 (d, J = 45,7 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,16 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 14,2, 1,9 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,30 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 2H), 3,63 - 3,58 (m, 2H), 3,20 - 2,93 (m, 4H), 2,83 - 2,71 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 1,90 - 1,85 (m, 1H), 1,56 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,2

104A (pico de 1ª eluição)	656,3	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,50 (d, J = 48,1 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 1H), 7,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,43 - 5,97 (m, 1H), 5,41 - 5,29 (m, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,36 - 3,31 (m, 1H), 3,19 - 2,89 (m, 4H), 2,83 - 2,77 (m, 3H), 2,77 - 2,71 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 1,91 - 1,86 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,2
104B (pico de 2ª eluição)	656,3	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,50 (d, J = 47,4 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,16 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 3H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,44 - 5,97 (m, 1H), 5,35 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,20 - 2,89 (m, 4H), 2,83 - 2,77 (m, 2H), 2,75 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 1,91 - 1,86 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,2
105	670,5	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,80 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,19 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,28 - 5,96 (m, 1H), 5,40 - 5,28 (m, 1H), 4,38 - 4,24 (m, 1H), 3,64 - 3,57 (m, 1H), 3,52 - 3,44 (m, 2H), 3,08 - 2,94 (m, 2H), 2,93 - 2,85 (m, 4H), 2,77 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,93 - 1,85 (m, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 1H), 1,60 (dd, J = 6,6, 1,5 Hz, 6H), 1,50 - 1,36 (m, 1H), 1,32 (s, 6H).	0,2
105A (pico de 1ª eluição)	670,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,91 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,16 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 3H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,09 (td, J = 55,6, 3,2 Hz, 1H), 5,42 - 5,30 (m, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 1H), 3,60 - 3,55 (m, 0H), 3,44 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,04 - 2,88 (m, 2H), 2,90 - 2,78 (m, 5H), 2,74 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,41 - 2,36 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,96 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,48 - 1,30 (m, 1H), 1,29 (s, 6H).	0,2

105B (pico de 2ª eluição)	670,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,70 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,15 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,25 - 5,91 (m, 1H), 5,36 - 5,24 (m, 1H), 4,33 - 4,22 (m, 1H), 3,61 - 3,54 (m, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 2H), 3,05 - 2,89 (m, 2H), 2,89 - 2,78 (m, 5H), 2,74 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,96 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,56 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,47 - 1,33 (m, 1H), 1,30 (s, 6H).	0,09
106	638,5	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,86 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,16 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,39 - 5,27 (m, 1H), 5,15 (d, J = 45,4 Hz, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 3,70 - 3,47 (m, 1H), 3,41 - 3,10 (m, 2H), 3,04 - 2,90 (m, 2H), 2,83 (d, J = 15,9 Hz, 3H), 2,73 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 2H), 1,74 - 1,66 (m, 1H), 1,57 (dd, J = 6,5, 1,8 Hz, 6H), 1,29 (s, 6H).	0,07
107	656,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,84 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,20 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,30 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 45,0 Hz, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 1H), 3,68 - 3,54 (m, 2H), 3,43 - 3,13 (m, 2H), 3,03 - 2,90 (m, 3H), 2,85 - 2,70 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,93 - 1,76 (m, 2H), 1,60 (dd, J = 6,5, 2,0 Hz, 6H), 1,28 (s, 6H).	0,1
108	642,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,70 - 10,44 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 12,9, 8,1 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 5,64 - 5,41 (m, 2H), 5,30 - 5,22 (m, 1H), 4,28 - 4,23 (m, 1H), 3,91 - 3,53 (m, 4H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 2,98 - 2,93 (m, 3H), 2,76 - 2,70 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,28 (s, 6H).	0,1

109	656,5	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,68 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,21 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 20,7, 8,0 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 5,61 - 5,56 (m, 1H), 5,48 - 5,43 (m, 1H), 5,13 - 5,06 (m, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 3,94 - 3,54 (m, 4H), 3,41 - 3,15 (m, 2H), 3,01 - 2,88 (m, 2H), 2,73 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,30 - 2,05 (m, 1H), 2,00 - 1,84 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,28 (s, 6H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	0,3
110	684,5	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,83 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 13,7, 7,9 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,31 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 5,25 - 5,08 (m, 1H), 4,22 - 4,15 (m, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 1H), 3,68 - 3,54 (m, 1H), 3,39 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,34 - 3,26 (m, 1H), 3,24 - 3,13 (m, 1H), 2,98 (q, J = 10,1 Hz, 3H), 2,80 (d, J = 16.7 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,85 - 1,80 (m, 1H), 1,71 - 1,66 (m, 1H), 1,60 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,28 (s, 6H), 1,10 (d, J = 6,5 Hz, 6H).	0,2
111	639,5	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,46 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,24 - 8,16 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,37 - 5,26 (m, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 1H), 3,59 - 3,48 (m, 1H), 3,39 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,96 - 2,78 (m, 7H), 2,74 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,85 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 1,76 - 1,61 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,48 - 1,38 (m, 1H), 1,29 (s, 6H).	0,3
112	604,3	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,29 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 - 7,68 (m, 4H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,19 - 4,11 (m, 1H), 3,40 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,01 - 2,74 (m, 7H), 2,36 (s, 3H), 1,83 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 1,71 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,30 - 1,22 (m, 4H).	0,09

113	670,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,86 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,22 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,24 - 5,08 (m, 2H), 4,22 - 4,13 (m, 1H), 3,71 - 3,54 (m, 2H), 3,42 - 3,13 (m, 3H), 3,03 - 2,88 (m, 3H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,74 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,41 - 2,36 (m, 3H), 2,09 - 1,80 (m, 4H), 1,71 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,28 (s, 6H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	0,1
114	654,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,36 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,4, 4,6, 2,1 Hz, 3H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 5,08 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4,36 - 4,21 (m, 1H), 3,51 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,03 - 2,88 (m, 2H), 2,88 - 2,78 (m, 2H), 2,75 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,86 (ddd, J = 14,4, 10,6, 4,5 Hz, 5H), 1,77 - 1,52 (m, 6H), 1,50 - 1,35 (m, 1H), 1,30 (s, 6H), 0,77 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	0,05
115	668,3	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,33 (s, 1H), 8,68 (d, J = 19,1 Hz, 2H), 8,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 2H), 7,55 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 14,7, 8,1 Hz, 2H), 5,36 - 5,22 (m, 1H), 4,28 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,09 - 3,93 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 38,2, 10,0 Hz, 3H), 3,02 - 2,86 (m, 2H), 2,88 - 2,72 (m, 4H), 1,84 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,78 - 1,47 (m, 8H), 1,40 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,1
116	682,5	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,50 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,31 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,38 - 5,23 (m, 1H), 4,15 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,50 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,44 - 3,30 (m, 6H), 3,18 (s, 3H), 2,97 - 2,69 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 1,89 - 1,52 (m, 11H), 1,39 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,26 (s, 6H).	0,2

117	686,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,35 (s, 1H), 8,64 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 8,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,1, 5,9 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,34 - 5,16 (m, 1H), 4,18 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,00 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,60 - 3,47 (m, 1H), 3,39 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,92 (q, J = 9,8, 9,2 Hz, 2H), 2,78 (d, J = 10,8 Hz, 3H), 1,83 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,57 (d, J = 6,6 Hz, 10H), 1,39 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,26 (s, 6H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,2
118	658,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,31 (s, 1H), 8,60 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 8,40 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,60 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,30 - 5,14 (m, 1H), 4,18 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,92 (q, J = 9,8 Hz, 2H), 2,84 - 2,70 (m, 7H), 1,83 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,56 (d, J = 6,6 Hz, 8H), 1,40 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,27 (s, 5H).	0,09
119	640,3	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,39 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 8,38 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 7,43 (dd, J = 17,8, 8,1 Hz, 3H), 5,34 - 5,21 (m, 1H), 4,29 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,52 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,93 (dt, J = 11,5, 8,9 Hz, 2H), 2,88 - 2,77 (m, 4H), 2,75 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,85 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 1,56 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,43 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,30 (s, 6H).	0,07
120	638,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,33 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,22 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,47 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,36 - 5,22 (m, 1H), 4,34 - 4,19 (m, 1H), 3,86 (dt, J = 10,3, 5,3 Hz, 5H), 2,95 - 2,80 (m, 2H), 2,74 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,67 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,60 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,43 - 1,23 (m, 12H).	0,2

121	646,5	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,41 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,32 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 16,0, 1,9 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,41 - 5,25 (m, 1H), 4,40 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,95 - 3,68 (m, 7H), 2,99 - 2,80 (m, 3H), 2,77 - 2,65 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,44 - 1,20 (m, 18H), 0,66 (td, J = 7,0, 4,7 Hz, 2H), 0,52 - 0,42 (m, 2H).	0,1
122	620,5	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,43 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,18 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,41 - 5,26 (m, 1H), 4,37 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 6,0 Hz, 5H), 2,97 - 2,83 (m, 2H), 2,79 - 2,61 (m, 5H), 2,33 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,40 - 1,21 (m, 12H).	0,1
123	662,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,45 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,51 (q, J = 2,1 Hz, 2H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 5,31 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,24 (p, J = 8,4 Hz, 1H), 4,04 (dt, J = 11,3, 5,7 Hz, 2H), 3,83 (dt, J = 10,8, 5,0 Hz, 2H), 3,47 (p, J = 8,4 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,92 (q, J = 9,8 Hz, 2H), 2,85 - 2,69 (m, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,86 - 1,49 (m, 16H), 1,41 (t, J = 12,3 Hz, 1H).	0,1
124	717,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,44 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,26 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 4,02 (tt, J = 9,2, 6,3 Hz, 3H), 3,83 (dt, J = 10,9, 5,1 Hz, 2H), 3,52 - 3,31 (m, 3H), 2,92 (q, J = 10,0, 9,6 Hz, 2H), 2,78 (q, J = 10,6, 8,8 Hz, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,90 - 1,47 (m, 15H), 1,41 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,2

125	708,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,50 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,32 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4,16 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 4,03 (ddd, J = 13,5, 6,4, 4,6 Hz, 3H), 3,81 (dt, J = 10,9, 5,1 Hz, 2H), 3,50 (h, J = 8,5 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,89 - 1,52 (m, 15H), 1,39 (q, J = 13,0, 12,6 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,2
126	646,4	1H RMN (400 MHz, CDCl3) delta 8,16 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,40 (p, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,92 (m, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,04 (d, 2H), 2,72 (m, 6H), 2,47 (m, 3H), 1,84 (m, 10H), 1,52 (m, 3H), 1,32 (m, 5H).	0,07
127	660,5	1H RMN (400 MHz, DMSO) delta 9,41 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (q, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,61 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 4,31 (p, 1H), 4,08 (m, 3H), 3,84 (m, 3H), 3,44 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,83 (m, 4H), 2,75 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,71 (m, 12H), 1,40 (t, 1H), 1,26 (m, 5H).	0,1
128	634,5	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,40 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,14 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,27 (m, 4H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,10 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,24 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,42 (dt, J = 47,2, 9,5 Hz, 4H), 3,03 - 2,63 (m, 10H), 2,30 (s, 3H), 2,04 - 1,11 (m, 15H), 0,77 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	0,1
129	749,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,47 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,18 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,38 - 5,25 (m, 1H), 4,16 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,02 (dq, J = 13,6, 6.7 Hz, 1H), 3,93 - 3,76 (m, 1H), 3,70 (p, J = 7,7, 7,1 Hz, 2H), 3,49 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,00 - 2,71 (m, 7H), 2,35 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,86 - 1,53 (m, 13H), 1,40 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,2

130	717,62	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,53 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,25 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,34 (dq, J = 13,0, 6,8, 5,3 Hz, 1H), 4,26 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,49 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,23 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 3,02 - 2,72 (m, 7H), 2,32 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,90 - 1,76 (m, 4H), 1,76 - 1,63 (m, 3H), 1,57 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,50 - 1,35 (m, 1H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,1
131	747,54	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,39 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,27 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 3H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,37 - 5,26 (m, 1H), 4,27 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,39 (dt, J = 14,1, 5,3 Hz, 6H), 3,19 (s, 3H), 2,93 (dd, J = 25,7, 10,2 Hz, 1H), 2,81 (t, J = 9,7 Hz, 5H), 2,32 (s, 3H), 2,09 (s, 4H), 1,88 - 1,76 (m, 3H), 1,75 - 1,61 (m, 3H), 1,57 (dd, J = 6,5, 1,5 Hz, 7H).	0,2
132	733,52	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,43 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,18 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,32 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,32 - 4,21 (m, 1H), 3,47 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,29 (q, J = 6,2 Hz, 2H), 2,93 (dd, J = 25,1, 10,3 Hz, 2H), 2,81 (td, J = 10,4, 9,4, 5,5 Hz, 4H), 2,54 (s, 0H), 2,33 (s, 3H), 2,08 (d, J = 3,7 Hz, 4H), 1,82 (tt, J = 9,9, 4,8 Hz, 4H), 1,70 (q, J = 8,2, 6,2 Hz, 3H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 8H), 1,43 (dd, J = 14,7, 10,4 Hz, 1H).	0,1

133	608,2	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,78 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 3H), 7,64 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,69 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,13 (dt, J = 22,5, 7,9 Hz, 2H), 2,77 - 2,61 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28 (s, 6H), 1,15 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 1,10 (d, J = 0,6 Hz, 9H).;1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,09 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 7,3, 2,3 Hz, 1H), 7,66 (dt, J = 8,5, 2,5 Hz, 2H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 4,33 - 4,21 (m, 1H), 4,13 - 3,96 (m, 3H), 2,72 (dt, J = 9,6, 4,8 Hz, 4H), 2,27 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 1,35 (d, J = 2,4 Hz, 6H), 1,10 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 1,03 (d, J = 2,5 Hz, 8H), 0,97 (td, J = 7,2, 2,3 Hz, 3H).	0,9
134	697,3	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,42 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,75 - 8,66 (m, 3H), 8,46 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,37 - 5,25 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,31 - 4,18 (m, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 1H), 3,40 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,97 - 2,74 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 1,85 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 1,76 - 1,62 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,48 - 1,37 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 0,92 - 0,78 (m, 4H).	0,3
135	622,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,04 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 3H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,37 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,18 - 4,02 (m, 2H), 2,75 - 2,56 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,08 (s, 9H).	0,6
136	648,4	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,26 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,40 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 1H), 4,16 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,63 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,05 (dt, J = 11,6, 8,9 Hz, 2H), 2,98 - 2,80 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,00 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 1,88 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 6,5 Hz, 8H), 1,57 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 1,38 (s, 6H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,1

137	664,4	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,37 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,36 (p, J = 8,0 Hz, 1H), 3,64 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,51 (p, J = 3,9, 3,2 Hz, 6H), 3,25 (s, 3H), 3,03 (dt, J = 11,8, 9,2 Hz, 2H), 2,97 - 2,79 (m, 4H), 2,44 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 2,00 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 1,87 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,71 (dd, J = 7,0, 2,5 Hz, 8H), 1,57 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 1,37 (s, 6H).	0,1
138	634,4	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,25 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,39 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 1H), 3,68 - 3,56 (m, 1H), 3,52 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,37 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,05 (qd, J = 9,1, 2,8 Hz, 2H), 2,97 - 2,79 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,00 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 1,90 (s, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,73 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,56 (q, J = 12,7 Hz, 1H), 1,38 (s, 6H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,1
139	662,4	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,30 (s, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,42 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,34 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 3,62 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,16 (dd, J = 6.7, 4,8 Hz, 2H), 3,03 (qd, J = 9,2, 2,7 Hz, 2H), 2,97 - 2,79 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,04 - 1,67 (m, 12H), 1,57 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,38 (s, 6H), 0,88 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	0,06
140	690,3	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,83 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 5,38 - 5,25 (m, 1H), 4,46 - 4,34 (m, 1H), 3,67 - 3,48 (m, 3H), 3,15 - 3,02 (m, 2H), 2,98 - 2,71 (m, 7H), 2,05 - 1,70 (m, 5H), 1,67 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,60 - 1,51 (m, 1H), 1,37 (s, 6H).	0,3

141	674	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,51 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 - 7,69 (m, 2H), 7,64 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 5,28 - 5,12 (m, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 1H), 3,74 - 3,48 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,75 - 2,55 (m, 4H), 2,50 - 2,30 (m, 4H), 1,71 - 1,42 (m, 12H), 1,35 (s, 6H).	0,07
142	646	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,44 (s, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 3H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,25 - 5,11 (m, 1H), 4,38 - 4,24 (m, 1H), 3,05 - 2,84 (m, 4H), 2,82 - 2,43 (m, 8H), 2,27 - 2,10 (m, 1H), 1,71 - 1,49 (m, 12H), 1,35 (s, 6H), 0,99 - 0,85 (m, 2H), 0,78 - 0,61 (m, 2H).	0,2
143	634	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,15 (s, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,42 - 5,33 (m, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 1H), 3,58 - 3,48 (m, 2H), 3,18 - 3,02 (m, 2H), 3,00 - 2,78 (m, 9H), 2,06 - 1,52 (m, 12H), 1,40 (s, 6H), 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3H).	0,06
144	732,4	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,98 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,93 (t, J = 57,1 Hz, 1H), 5,36 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,37 (p, J = 8,4 Hz, 1H), 3,67 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,18 – 3,06 (m, 2H), 3,00 – 2,82 (m, 4H), 2,40 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 2,03 (d, J = 17,2 Hz, 2H), 1,91 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,84 – 1,67 (m, 8H), 1,59 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,21 – 1,12 (m, 2H), 1,00 – 0,89 (m, 2H).	0,07
145	744,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,91 - 9,31 (m, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,70 - 8,56 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,45 - 7,32 (m, 3H), 6,04 (t, J = 56,9 Hz, 1H), 5,27 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,24 - 4,07 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,75 - 3,52 (m, 1H), 3,42 - 3,20 (m, 1H), 3,07 - 2,72 (m, 5H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,02 - 1,87 (m, 1H), 1,84 - 1,48 (m, 10H), 1,46 - 1,34 (m, 1H), 1,28 (s, 6H), 1,15 - 1,01 (m, 2H), 0,93 - 0,85 (s, 2H).	0,07

146	747,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,36 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,16 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 3H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 5,36 - 5,20 (m, 1H), 4,28 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 1H), 3,39 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,94 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 9,8 Hz, 3H), 2,73 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,89 - 1,67 (m, 9H), 1,62 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 1,56 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,47 (s, 1H), 1,42 (s, 1H), 1,37 (s, 6H), 1,30 (s, 1H).	0,1
147	733,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,38 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,16 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,52 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,29 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,50 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 5H), 3,58 - 3,44 (m, 1H), 3,39 (d, J = 12,0 Hz, 3H), 2,94 (dd, J = 20,1, 10,0 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 9,7 Hz, 3H), 2,74 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,91 - 1,67 (m, 8H), 1,62 (d, J = 7,0 Hz, 0H), 1,56 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,49 - 1,35 (m, 1H), 1,31 (s, 1H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	0,2
148	771,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,46 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,41 - 5,26 (m, 1H), 4,27 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,99 - 3,69 (m, 4H), 3,50 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,03 - 2,77 (m, 7H), 2,74 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 1,84 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 1,70 (dd, J = 15,1, 9,6 Hz, 6H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,42 (d, J = 12,7 Hz, 1H).	0,2
149	755,1	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,40 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (td, J = 8,3, 1,9 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,59 - 3,46 (m, 2H), 3,40 (d, J = 12,0 Hz, 4H), 2,84 (dd, J = 25,7, 10,5 Hz, 4H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,02 - 1,90 (m, 1H), 1,89 - 1,53 (m, 13H), 1,41 (s, 5H), 1,27 (dq, J = 7,1, 2,2 Hz, 5H).	0,1

150	741,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,56 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,91 - 7,78 (m, 4H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,32 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 3,93 (s, 4H), 3,58 - 3,48 (m, 1H), 3,39 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,06 - 2,92 (m, 2H), 2,93 - 2,79 (m, 2H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,71 (dq, J = 60,8, 13,8 Hz, 11H), 1,43 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 3,9 Hz, 6H), 0,88 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 0,62 - 0,51 (m, 2H).	0,1
151	731,55	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,43 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 10,9, 2,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 13,7, 5,0 Hz, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (d, J = 35,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,51 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,33 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 4,14 (td, J = 6,6, 3,2 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 21,1 Hz, 2H), 3,04 - 2,78 (m, 5H), 2,76 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,5 Hz, 3H), 1,78 - 1,67 (m, 2H), 1,62 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,48 - 1,35 (m, 1H), 1,30 - 1,21 (m, 8H).	0,05
152	743,5	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,45 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,41 - 5,27 (m, 1H), 4,27 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 4H), 3,51 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,94 (q, J = 9,7 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 11,1 Hz, 4H), 2,74 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,88 - 1,61 (m, 9H), 1,58 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,42 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,28 (s, 3H), 0,93 - 0,83 (m, 2H), 0,61 - 0,54 (m, 2H).	0,2
153	743,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,50 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 3H), 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,84 - 4,68 (m, 4H), 4,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,25 - 4,12 (m, 2H), 4,07 - 3,92 (m, 1H), 3,86 - 3,71 (m, 1H), 3,71 - 3,59 (m, 1H), 3,52 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,9 Hz, 4H), 3,07 - 2,79 (m, 2H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,90 - 1,53 (m, 11H), 1,41 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,27 (tt, J = 4,1, 2,1 Hz, 4H).	0,1

154	771	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,36 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (ddd, J = 7,6, 5,6, 2,0 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,19 - 4,09 (m, 1H), 3,97 - 3,74 (m, 5H), 3,52 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,86 (dt, J = 26,8, 12,9 Hz, 5H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,45 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,89 - 1,55 (m, 9H), 1,41 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 8,6 Hz, 4H).	0,06
155	741,2	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,34 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 4,33 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,19 - 4,08 (m, 1H), 3,83 (d, J = 44,5 Hz, 5H), 3,66 - 3,46 (m, 2H), 3,42 (dd, J = 17,4, 9,2 Hz, 3H), 3,09 - 2,79 (m, 5H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,29 - 2,05 (m, 3H), 1,99 - 1,54 (m, 10H), 1,41 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 8,9 Hz, 5H).	0,06
156	753,6	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,34 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,32 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 4,17 - 4,10 (m, 1H), 4,05 - 3,71 (m, 6H), 3,52 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,08 - 2,79 (m, 5H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,90 - 1,55 (m, 9H), 1,41 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 8,9 Hz, 4H).	0,06
157	735	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,98 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,17 - 5,09 (m, 2H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 4,12 - 3,99 (m, 3H), 3,91 - 3,52 (m, 4H), 3,18 - 2,93 (m, 6H), 2,87 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,09 - 1,83 (m, 10H), 1,71 - 1,67 (m, 3H), 0,97 - 0,92 (m, 3H).	0,2

158	765	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,45 (s, 1H), 7,83 - 7,68 (m, 3H), 7,50 - 7,34 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,03 - 4,93 (m, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 1H), 4,09 - 3,77 (m, 4H), 3,09 - 2,95 (m, 1H), 2,93 - 2,54 (m, 11H), 2,38 (s, 3H), 2,24 - 2,11 (m, 4H), 2,04 - 1,76 (m, 7H), 1,62 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1,44 - 1,26 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	0,2
159	715	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,61 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,45 - 4,43 (m, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 3H), 3,94 - 3,81 (m, 3H), 3,75 - 3,67 (m, 1H), 3,50 - 3,35 (m, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 2H), 3,00 - 2,92 (m, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,98 - 1,83 (m, 6H), 1,45 - 1,35 (m, 4H), 1,30 - 1,18 (m, 6H).	0,1
160	757	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,72 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,67 - 4,59 (m, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 4,02 - 3,96 (m, 1H), 3,94 - 3,68 (m, 4H), 3,38 - 3,34 (m, 1H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 3,08 - 3,00 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,65 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 - 1,87 (m, 5H), 1,65 - 1,58 (m, 1H), 1,47 - 1,39 (m, 4H), 1,32 (d, J = 3,1 Hz, 6H), 1,07 (s, 6H).	0,08
161	729	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,24 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 2H), 4,21 - 3,70 (m, 7H), 2,95 - 2,65 (m, 9H), 2,39 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,86 - 1,79 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,42 - 1,25 (m, 6H), 1,00 - 0,85 (s, 6H).	0,06
162	721	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,47 (s, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,25 - 5,13 (m, 2H), 4,43 - 4,34 (m, 1H), 4,11 - 3,52 (m, 8H), 3,08 - 2,78 (m, 7H), 2,39 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 - 1,78 (m, 8H), 1,63 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,1

163	764	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,22 (s, 1H), 7,93 - 7,81 (m, 3H), 7,76 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,42 - 4,29 (m, 1H) 4,09 - 3,78 (m, 5H), 2,89 (s, 3H), 2,82 - 2,57 (m, 5H), 2,55 - 2,41 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,93 -1,86 (m, 2H), 1,85 - 1,78 (m, 2H), 1,74 - 1,46 (m, 4H), 1,40 - 1,26 (m, 4H), 1,17 - 1,04 (m, 2H).	0,1
164	751	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,82 (s, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,69 -7,60 (m, 2H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 5,33 - 5,26 (m, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,14 - 3,98 (m, 3H), 3,95 - 3,82 (m, 3H), 3,76 -3,44 (ms, 3H), 3,25 - 3,10 (m, 3H), 2,95 - 2,85 (m, 5H), 2,41 (s,34H), 2,19 (s, 3H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,87 - 1,80 (m, 2H), 1,76 - 1,63 (m, 8H).	0,2
165	716	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,23 (s, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 11,5, 1,9 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,43 - 5,31 (m, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 1H), 4,15 - 3,96 (m, 2H), 3,90 - 3,65 (m, 4H), 3,46 - 3,32 (m, 3H), 3,17 - 3,02 (m, 2H), 3,00 - 2,80 (m, 5H), 2,43 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,09 - 1,77 (m, 6H), 1,71 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,24 (d, J = 20,9 Hz, 6H).	0,1
166	727	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,25 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,74 - 7,59 (m, 3H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 1H), 4,11 - 3,79 (m, 6H), 3,10 - 2,70 (m, 11H), 2,39 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,94 - 1,80 (m, 6H), 1,39 - 1,30 (m, 4H), 0,60 - 0,48 (m, 4H).	0,1
167	763,57	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,45 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33 (s, 0H), 4,16 (q, J = 5,4 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 12,6 Hz, 5H), 2,98 (q, J = 9,9, 9,4 Hz, 2H), 2,92 - 2,79 (m, 2H), 2,77 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 4,82 - 0,48 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,00 - 1,80 (m, 8H), 1,75 - 1,54 (m, 5H), 1,49 - 1,33 (m, 2H), 1,31 - 1,25 (m, 4H), 1,09 - 0,96 (m, 4H).	0,1

168	737,54	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,41 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,83 - 7,81 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 1H), 3,60 - 3,34 (m, 6H), 3,00 (s, 3H), 2,92 - 2,78 (m, 2H), 2,77 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,00 - 1,79 (m, 5H), 1,67 (dd, J = 36,8, 13,3 Hz, 3H), 1,41 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,27 (dq, J = 5,6, 2,4 Hz, 5H).	0,1
169	733,4	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,37 (d, J = 31,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 3H), 7,51 (dd, J = 8,0, 3,9 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 5H), 3,75 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 3,68 - 3,45 (m, 4H), 3,07 (dq, J = 18,1, 9,8, 9,3 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 5,9 Hz, 8H), 2,45 - 2,41 (m, 4H), 2,15 - 1,64 (m, 17H), 1,55 (q, J = 13,2 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 9,2 Hz, 3H).	0,1
170	753	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,44 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,26 - 5,18 (m, 1H), 4,79 - 4,64 (m, 5H), 4,60 - 4,50 (m, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 1H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 2,88 - 2,56 (m, 12H), 2,52 - 2,36 (m, 5H), 1,97 - 1,77 (m, 6H), 1,72 - 1,50 (m, 8H).	0,8
171	767	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,16 (s, 1H), 8,01 - 7,71 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,51 - 7,34 (m, 1H), 7,16 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,43 - 5,33 (m, 1H), 5,10 (d, J = 44,5 Hz, 1H), 5,00 - 4,88 (m, 4H), 4,66 - 4,52 m, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 1H), 3,81 - 3,33 (m, 10H), 3,19 - 2,85 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,41 - 1,85 (m, 8H), 1,81 - 1,66 (m, 6H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	0,2
172	781	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,90 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,14 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,31 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 44,8 Hz, 1H), 4,99 - 4,86 (m, 4H), 4,66 - 4,52 (m, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 4,13 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 4H), 3,58 - 3,42 (m, 3H), 3,18 - 3,05 (m, 3H), 3,00 - 2,86 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,39 - 1,84 (m, 8H), 1,72 (d, J = 6.7, 6H), 1,16 (d, J = 6.7, 6H).	0,3

173	715,5	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,74 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 - 7,46 (m, 7H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,78 (q, J = 7,6, 6,3 Hz, 4H), 4,59 - 3,99 (m, 3H), 3,43 (d, J = 9,1 Hz, 7H), 3,04 - 2,63 (m, 9H), 2,40 - 1,07 (m, 17H).	0,08
174	678,5	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,42 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,40 - 5,28 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 1H), 3,55 - 3,42 (m, 1H), 3,39 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,99 - 2,73 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,76 - 1,61 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,48 - 1,33 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 0,90 - 0,84 (m, 2H), 0,83 - 0,77 (m, 2H).	0,09
175	638,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,36 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,19 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 1H), 5,28 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,49 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,90 (dt, J = 11,7, 8,9 Hz, 2H), 2,84 - 2,73 (m, 3H), 2,71 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,36 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 1,82 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,76 - 1,60 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,47 - 1,33 (m, 1H), 1,26 (s, 6H).	0,1
176	666,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,38 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,29 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,17 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 4,08 - 3,92 (m, 1H), 3,51 (h, J = 8,3 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,99 - 2,85 (m, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 5H), 2,35 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 1,82 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 9H), 1,38 (q, J = 12,3 Hz, 1H), 1,26 (s, 6H), 1,07 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,2

177	693,3	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,38 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,27 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,36 - 4,26 (m, 2H), 4,14 (q, J = 8,1 Hz, 2H), 4,08 - 3,95 (m, 2H), 3,50 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,05 - 2,85 (m, 2H), 2,83 - 2,69 (m, 6H), 2,39 - 2,31 (m, 3H), 1,84 (m, 5H), 1,70 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,58 (m, 7H), 1,40 (d, J = 13,0 Hz, 1H).	0,4
178	707,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,33 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,28 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,16 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 4,07 - 3,96 (m, 2H), 3,50 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,27 - 3,14 (m, 2H), 2,94 (dt, J = 27,9, 10,3 Hz, 2H), 2,85 - 2,68 (m, 4H), 2,36 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 1,85 (s, 5H), 1,57 (m, 8H), 1,41 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,3
179	721,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,32 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 5,39 - 5,12 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,17 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 4,09 - 3,95 (m, 3H), 3,50 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,06 - 2,86 (m, 2H), 2,78 (dd, J = 13,9, 8,4 Hz, 3H), 2,39 - 2,33 (m, 3H), 1,85 (s, 5H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 8H), 1,39 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	1,1
180	753	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,46 (s, 1H), 8,08 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 5,26 - 5,20 (m, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 2H), 4,07 - 3,97 (m, 2H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 2,79 - 2,36 (m, 9H), 2,18 (s, 3H), 1,92 - 1,41 (m, 15H), 1,23 (d, J = 6,8, 6H).	0,2

181	718	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 9,18 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 4H), 7,34 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 5,42 - 5,30 (m, 1H), 4,33 - 4,217 (m, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 2H), 3,94 - 3,79 (m, 3H), 3,76 - 3,69 (m, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 3,14 - 2,96 (m, 3H), 2,93 - 2,80 (m, 5H), 2,50 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05 - 1,75 (m, 12H), 1,25 (d, J = 24,0 Hz, 6H).	0,2
182	642	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) delta 8,52 (s, 1H), 8,23 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,12 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 5,73 - 5,63 (m, 1H), 4,64 - 4,46 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,48 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,79 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 1,47 (d, J = 20,6 Hz, 6H), 1,35 - 1,11 (m, 8H), 0,92 - 0,83 (m, 2H).;1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,50 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,93 - 7,76 (m, 3H), 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,27 - 5,17 (m, 1H), 4,37 - 7,27 (m, 1H), 3,28 - 3,25 (m, 1H) 2,77 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 2,56 - 2,50 (m, 2H), 2,43 - 2,36 (m, 2H), 2,32 - 2,19 (m, 4H), 1,60 - 1,50 (m, 10H), 1,45 - 1,36 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).	0,2
183	618,4	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,06 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,46 - 4,37 (m, 1H), 3,29 - 3,17 (m, 2H), 3,02 - 2,94 (m, 2H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 2,77 - 2,70 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,87 - 1,79 (m, 3H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,32 (s, 7H), 1,30 - 1,22 (m, 5H).	0,05
184	612,3	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,29 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (q, J = 2,8, 2,3 Hz, 3H), 7,68 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 1H), 4,21 - 4,11 (m, 1H), 3,40 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 8,1 Hz, 4H), 2,87 - 2,73 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,88 - 1,51 (m, 6H), 1,41 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 1,31 - 1,23 (m, 4H).	0,9

185	747,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,13 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,76 - 8,58 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,38 - 5,15 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,70 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,76 - 1,38 (m, 13H), 1,31 (s, 6H), 1,15 - 1,05 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,1
186	729,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,09 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,73 - 8,60 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,37 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,32 - 5,17 (m, 1H), 4,49 (d, J = 52 Hz, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,76 - 2,59 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 13H), 1,31 (m, 6H), 0,86 (m, 4H).	.07
187	791,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,54 (bs, 1H), 8,97 (s, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,42 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,06 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,72 - 2,05 (m, 8H), 1,62 - 1,52 (m, 9H), 1,30 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,92 - 0,60 (m, 7H).	0,2
188	777,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,19 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,1 Hz, 1H), 5,38 - 5,20 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,28 (m, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,63 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,60 (m, 8H), 1,45 - 1,19 (m, 12H), 1,07 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,4
189	775,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,09 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,85 - 3,67 (m, 4H), 3,58 - 3,43 (m, 3H), 3,33 - 3,10 (m, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,70 - 1,61 (m, 4H), 1,60 (m, 6H), 1,31 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,2

190	775,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,54 (bs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,79 - 2,59 (m, 2H), 2,34 - 2,23 (m, 4H), 2,03 (m, 1H), 1,89 - 1,68 (m, 3H), 1,62 (m, 9H), 1,31 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,07
191	775,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,54 (bs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,79 - 2,59 (m, 2H), 2,34 - 2,23 (m, 4H), 2,03 (m, 1H), 1,89 - 1,68 (m, 3H), 1,62 (m, 9H), 1,31 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,09
192	775,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,54 (bs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,79 - 2,59 (m, 2H), 2,34 - 2,23 (m, 4H), 2,03 (m, 1H), 1,89 - 1,68 (m, 3H), 1,62 (m, 9H), 1,31 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,1
193	775,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,78 (m, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,42 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,06 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,27 - 3,12 (m, 2H), 3,01 - 2,89 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,65 - 1,50 (m, 9H), 1,31 (s, 6H), 1,11 - 1,04 (m, 2H), 0,96 - 0,86 (m, 3H), 0,84 - 0,70 (m, 3H).	0,2
194	773,5	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,03 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,69 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,06 (t, J = 56,8 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 1,65 - 1,47 (m, 7H), 1,31 (m, 7H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 3H), 0,63 (m, 1H), 0,55 - 0,40 (m, 3H).	0,06

195	765,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,14 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,02 (t, J = 56,9 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,91 (s, 4H), 2,59 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,83 - 1,36 (m, 15H), 1,31 (s, 6H), 1,07 (m, 2H), 0,89 (m, 2H).	0,07
196	765,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,46 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,34 - 5,26 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,59 - 3,43 (m, 1H), 3,43 - 3,18 (m, 2H), 3,15 - 2,86 (m, 3H), 2,76 - 2,60 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,05 (m, 14H), 1,31 (s, 6H), 1,12 - 1,02 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,1
197	765	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,54 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,81 - 8,49 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,39 - 5,14 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,40 - 2,98 (m, 7H), 2,71 (m, 2H), 2,38 - 1,84 (m, 7H), 1,65 - 1,43 (m, 9H), 1,30 (s, 6H), 1,00 (m, 4H).	0,1
198	783,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,61 (bs, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,80 - 8,62 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,5, 2,2 Hz, 1H), 6,04 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,93 - 3,76 (m, 3H), 3,39 - 3,19 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,71 - 1,49 (m, 10H), 1,31 (s, 6H), 1,21 - 1,03 (m, 2H), 1,03 - 0,88 (m, 2H).	0,01
199	769,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,93 (bs, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,05 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,18 – 3,00 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 1,62 – 1,54 (m, 9H), 1,31 (s, 6H), 1,12 – 1,08 (m, 2H), 0,96 – 0,91 (m, 2H).	0,1

200	771,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,18 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,69 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,54 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 6,05 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 5,52 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,97 - 3,68 (m, 2H), 3,67 - 3,38 (m, 2H), 3,28 - 3,15 (m, 2H), 2,47 - 2,34 (m, 3H), 2,34 - 1,95 (m, 1H), 1,66 (m, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,31 (s, 6H), 1,12 - 1,07 (m, 2H), 0,96 - 0,90 (m, 2H).	0,1
201	785,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,49 (m, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 6,05 (t, J = 56,8 Hz, 1H), 5,32 - 5,11 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,57 - 3,17 (m, 3H), 3,15 - 2,94 (m, 3H), 2,74 - 2,57 (m, 2H), 2,05 - 1,64 (m, 4H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,54 (s, 3H), 1,32 (s, 6H), 1,12 - 1,08 (m, 2H), 0,96 - 0,91 (m, 2H).	0,2
202	749,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,05 (m, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,63 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,36 - 5,16 (m, 1H), 4,44 - 4,17 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,67 - 1,24 (m, 19H), 1,08 (m, 2H), 0,92 (m, 2H).	0,1
203	793,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,14 (m, 2H), 8,95 (s, 1H), 8,76 - 8,62 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,04 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,41 - 3,23 (m, 2H), 3,14 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,84 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,00 - 1,77 (m, 3H), 1,59 - 1,52 (m, 10H), 1,31 (s, 6H), 1,17 - 1,03 (m, 2H), 0,95 (m, 3H), 0,65 - 0,57 (m, 1H), 0,49 (m, 3H).	0,07
204	785,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,40 (s, 1H), 9,20 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,78 - 8,44 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,01 - 2,74 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,97 - 1,20 (m, 23H), 1,14 (m, 2H).	0,2

205	779,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,15 (m, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 1H), 6,05 (t, J = 56,3 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,63 - 4,52 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,33 (m, 4H), 3,07 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,88 - 1,24 (m, 18H), 1,10 (m, 2H), 0,94 (m, 2H).	0,1
206	771,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (bs, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,19 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,09 (t, J = 57,2 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,02 - 2,84 (m, 4H), 2,70 - 2,61 (m, 2H), 2,35 (m, 3H), 1,85 - 1,35 (m, 21H), 1,07 (m, 2H), 0,92 (m, 2H).	0,07
207	767,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,14 (m, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,63(m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 5,98 (t, J = 56,8 Hz, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,96 - 2,77 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 1,78 – 1,45 (m, 15H), 1,24 (s, 6H), 1,04 (m, 2H), 0,87 (m, 2H).	0,08
208	763,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,61 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,69 - 8,63 (m, 3H), 8,03 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 56,4 Hz, 1H), 5,35 - 5,21 (m, 1H), 4,40 - 4,22 (m, 1H), 3,30 (m, 8H), 2,99 (m, 2H), 2,74 (m, 5H), 2,31 (m, 3H), 2,16 - 1,94 (m, 2H), 1,66 - 1,50 (m, 8H), 1,31 (m, 4H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,09
209	759,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,25 (bs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,74 - 8,64 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,44 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,1 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,77 - 3,49 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 3,21 - 2,93 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,29 (m, 5H), 1,95 (m, 11H), 1,30 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,08
210	809,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,14 (m, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,77 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 6,04 (t, J = 56,8 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,08 - 2,84 (m, 4H), 2,71 - 2,59 (m, 2H), 1,84 - 1,43 (m, 20H), 1,18 - 1,03 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,08

211	749	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,15 (bs, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,47 (d, J = 49,0 Hz, ; 2H), 4,32 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,81 - 1,38 (m, 13H), 1,31 (s, 6H), 0,95 - 0,75 (m, 4H).	0,1
212	757,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,79 (bs, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,10 (t, J = 57,3 Hz, 1H), 5,38 - 5,26 (m, 1H), 4,70 - 4,57 (m, 1H), 4,49 - 4,43 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,52 - 3,37 (m, 1H), 2,46 - 2,33 (m, 5H), 2,15 (m, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,61 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,31 (s, 6H), 1,09 - 1,04 (m, 2H), 0,95 - 0,90 (m, 2H).	0,3
213	743,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,98 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,10 (t, J = 57,3 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,96 (m, 3H), 2,87 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,91 - 1,80 (m, 4H), 1,69 (m, 3H), 1,59 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,50 - 1,39 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,16 (m, 3H), 1,07 (m, 2H), 0,92 (m, 2H).	0,3
214	733,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,23 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,08 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,34 - 3,13 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,37 - 2,27 (m, 5H), 1,88 (m, 2H), 1,80 - 1,65 (m, 3H), 1,58 - 1,50 (m, 9H), 1,48 - 1,39 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,28 (m, 1H), 1,07 (m, 2H), 0,92 (m, 2H).	0,1
215	731,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,12 (bs, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 6,10 (t, J = 57,4 Hz, 1H), 5,39 - 5,27 (m, 1H), 4,44 - 4,31 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,28 - 3,23 (m, 1H), 3,16 - 3,00 (m, 5H), 2,69 - 2,59 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,64 - 1,54 (m, 9H), 1,30 (s, 6H), 1,10 - 1,05 (m, 2H), 0,95 - 0,90 (m, 2H).	0,1

216	729,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,12 (bs, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,19 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,09 (t, J = 57,8 Hz, 1H), 5,34 - 5,25 (m, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,00 - 2,87 (m, 4H), 2,73 - 2,62 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,75 - 1,63 (m, 3H), 1,62 - 1,04 (m, 16H), 1,09 - 1,04 (m, 2H), 0,94 - 0,89 (m, 2H).	0,1
217	721,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,13 (m, 1H), 8,80 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8,76 - 8,64 (m, 3H), 8,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,39 - 5,29 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,69 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,59 (m, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,44 (m, 1H), 1,30 (m, 5H).	0,06
218	715,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,16 - 9,11 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,11 - 8,01 (m, 2H), 7,77 - 7,63 (m, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 6,10 (t, J = 57,5 Hz, 1H), 5,37 - 5,26 (m, 1H), 4,32 - 4,21 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,96 - 2,84 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 3H), 1,60 (m, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,45 - 1,37 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,12 - 1,07 (m, 2H), 0,95 - 0,90 (m, 2H).	0,06
219	715,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,22 (bs, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67 - 7,53 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,17 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,11 (t, J = 57,3 Hz, 1H), 5,32 - 5,22 (m, 1H), 4,10 - 4,03 (m, 1H), 3,34 - 3,14 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,37 - 2,27 (m, 5H), 1,88 (m, 2H), 1,80 - 1,65 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,48 - 1,39 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,28 (m, 1H), 1,07 (m, 2H), 0,92 (m, 2H).	0,2
220	699,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,16 - 9,03 (m, 1H), 8,76 - 8,56 (m, 3H), 8,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,35 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,93 (m, 5H), 2,83 - 2,65 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,85 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,64 - 1,30 (m, 15H), 1,12 (m, 6H).	0,09

221	697,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,12 (s, 1H), 8,75 - 8,59 (m, 2H), 8,44 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,34 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,39 - 5,15 (m, 1H), 4,46 - 4,20 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,82 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,62 - 1,40 (m, 9H), 1,31 (m, 5H), 0,67 (m, 2H), 0,58 - 0,43 (m, 2H).	0,07
222	685,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,21 (s, 1H), 8,71 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 8,40 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,30 (m, 1H), 3,31 - 3,10 (m, 4H), 2,93 (m, 4H), 2,69 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,64 - 1,58 (m, 5H), 1,52 (m, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,30 (m, 5H), 1,08 (m, 3H).	0,06
223	653,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,30 (m, 1H), 8,78 (dd, J = 12,6, 2,4 Hz, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,52 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,11 - 8,01 (m, 2H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 5,40 - 5,28 (m, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 1H), 3,35 - 3,22 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,96 - 2,83 (m, 4H), 2,60 - 2,51 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,71 - 1,42 (m, 14H), 1,29 (s, 6H), 1,11 (m, 3H).	0,2
224	775,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,23 (bs, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,67 (m, 3H), 8,04 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,39 – 4,26 (m, 1H), 4,04 (m, 4H), 3,80 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,54 – 3,40 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,17 – 1,24 (m, 18H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,06
225	779,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 - 9,11 (m, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,04 (t, J = 56,6 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,65 (m, 3H), 2,25 (s, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,64 - 1,51 (m, 6H), 1,44 - 1,10 (m, 11H), 0,93 (m, 2H), 0,78 (m, 1H), 0,62 (m, 1H).	0,08

226	781,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,98 (s, 1H), 8,78 - 8,59 (m, 3H), 8,50 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,23 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,79 - 1,55 (m, 14H), 1,52 - 1,40 (m, 1H), 1,32 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,1
227	761,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,13 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,48 (d, J = 52 Hz, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,10 - 2,95 (m, 2H), 2,95 - 2,79 (m, 2H), 2,73 - 2,57 (m, 2H), 2,35 - 2,16 (m, 1H), 2,04 - 1,90 (m, 1H), 1,66 - 1,50 (m, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,34 - 1,29 (m, 6H), 1,22 (m, 1H), 1,15 - 1,04 (m, 1H), 0,91 (m, 2H), 0,88 - 0,70 (m, 3H), 0,63 (m, 1H).	0,1
228	775,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,09 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,69 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 56,9 Hz, 1H), 5,38 - 5,15 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,49 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,27 - 3,10 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,02 (m, 4H), 1,62 (m, 11H), 1,32 (s, 6H), 1,07 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,3
229	761,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,11 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,36 - 5,13 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,95 (m. 2H), 2,81 - 2,70 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,61 - 1,55 (m, 6H), 1,53 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,92 (m, 2H).	0,08
230	773,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,98 (s, 1H), 8,78 - 8,59 (m, 3H), 8,50 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,23 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,79 (s, 4H), 1,70 (m, 1H), 1,65 - 1,55 (m, 9H), 1,52 - 1,40 (m, 1H), 1,32 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,1

231	759,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,24 - 9,08 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,03 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,36 - 5,22 (m, 1H), 4,37 - 4,18 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,29 (s, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,31 – 1,24 (m, 7H), 1,09 (m, 3H), 0,93 (m, 3H), 0,78 (m, 1H), 0,61 (m, 1H).	0,1
232	759,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,24 – 9,08 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,03 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,36 – 5,22 (m, 1H), 4,37 – 4,18 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,29 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,31 – 1,24 (m, 7H), 1,09 (m, 3H), 0,93 (m, 2H), 0,78 (m, 1H), 0,61 (m, 1H).	0,09
233	759,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,24 – 9,08 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,03 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,36 – 5,22 (m, 1H), 4,37 – 4,18 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,29 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,31 – 1,24 (m, 7H), 1,09 (m, 3H), 0,93 (m, 2H), 0,78 (m, 1H), 0,61 (m, 1H).	0,08
234	765,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,58 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,69 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 6,05 (t, J = 56,8 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,43 - 2,35 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,59 (m, 7H), 1,31 (s, 6H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 0,97 - 0,87 (m, 2H), 0,76 (m, 1H), 0,65 (m, 1H).	0,3
235	728,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (m, 1H), 8,84 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 12,1, 2,3 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,38 - 4,19 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 2,34 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,78 - 1,64 (m, 3H), 1,59 (m, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,07 (m, 2H), 0,87 (m, 2H).	0,1

236	746,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,13 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,67 (s, 2H), 7,93 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,46 - 7,34 (m, 4H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,22 (d, J = 11,8 Hz, 3H), 2,93 (m, 5H), 2,68 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,84 (d, J = 13,3 Hz, 3H), 1,78 - 1,36 (m, 14H), 1,29 (m, 7H), 1,07 (m, 3H), 0,89 (m, 3H).	0,07
237	732,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,15 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,66 (d, J = 26,4 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,39 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 6,06 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,37 - 5,19 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,23 - 3,06 (m, 4H), 3,00 - 2,79 (m, 3H), 2,27 (d, J = 9,2 Hz, 6H), 1,94 - 1,35 (m, 17H), 1,26 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,89 (m, 3H).	0,3
238	714,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,04 (bs, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,64 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,08 (t, J = 57,3 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,17 (m, 3H), 2,89 (m, 5H), 1,85 (m, 3H), 1,80 - 1,63 (m, 2H), 1,63 - 1,55 (m, 6H), 1,47 (m, 4H), 1,28 (s, 6H), 1,10 (m, 2H), 0,91 (m, 2H).	0,02
239	684,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,06 (m, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,37 (m, 1H), 7,92 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 3H), 5,26 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,30 - 3,15 (m, 4H), 3,05 - 2,84 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,69 - 1,42 (m, 13H), 1,29 (s, 6H), 1,06 (m, 3H).	0,04
240	652,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,12 (bs, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 5,31 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,28 (m, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,97 - 2,80 (m, 5H), 1,84 (m, 2H), 1,78 - 1,63 (m, 2H), 1,62 - 1,54 (m, 5H), 1,47 (m, 4H), 1,28 (s, 6H), 1,10 (m, 4H).	0,09

241	766,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,12 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 3), 6,02 (t, J = 56,8 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 - 1,51 (m, 13H), 1,30 (s, 6H), 1,10 (m, J = 6,3 Hz, 2H), 0,90 (m, 2H).	0,1
242	733,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,20 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,73 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,08 (t, J = 57,1 Hz, 1H), 5,31 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,53 – 2,44 (m, 2H), 1,85 - 1,19 (m, 18H), 1,11 (m, 2H), 0,94 (m, 2H).	0,07
243	732,4	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,22 – 9,06 (m, 2H), 8,06 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 - 7,46 (m, 3H), 7,40 (dd, J = 7,8, 2,4 Hz, 1H), 5,96 (t, J = 57,3 Hz, 1H), 5,41 (m, 1H), 4,49 - 4,35 (m, 1H), 3,38 (m, 3H), 3,04 (m, 5H), 2,74 (m, 2H), 2,06 (m, 3H), 1,94 - 1,69 (m, 10H), 1,66 - 1,49 (m, 4H), 1,49 - 1,35 (m, 9H), 1,18 (m, 2H), 0,98 (m, 3H).	0,05
244	752,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,46 - 9,26 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,95 - 8,86 (m, 1H), 8,73 - 8,61 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,02 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,54 - 3,34 (m, 3H), 3,04 - 2,92 (m, 2H), 2,89 – 2,72 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,78 – 1,53 (m, 9H), 1,49 - 1,36 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,13 – 1,06 (m, 2H), 0,95 – 0,86 (m, 2H).	0,05
245	753,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,37 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 6,04 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,32 – 4,15 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,00 - 2,89 (m, 2H), 2,89 - 2,76 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,76 - 1,54 (m, 9H), 1,50 – 1,36 (m, 1H), 1,30 (s, 6H), 1,14 – 1,06 (m, 2H), 0,97 – 0,87 (m, 2H).	0,1

246	733,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,43 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,40 – 4,05 (m, 1H), 3,45 (m, 3H), 2,88 (m, 6H), 2,30 (m, 3H), 2,00 – 1,52 (m, 12H), 1,30 (m, 7H), 1,12 – 0,85 (m, 4H).	0,04
247	719,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,87 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 8,56 (m, 1H), 8,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,58 (m, 14H), 1,28 (s, 6H), 1,18 (s, 3H), 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,05
248	755,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,01 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,66 – 8,55 (m, 2H), 8,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 6,13 (tt, J = 55,6, 3,8 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,45 (m, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,58 (m, 14H), 1,28 (s, 6H), 1,18 (s, 3H).	0,05
249	763,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,08 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,47 (d, J = 49,0 Hz, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,77 – 2,68 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,54 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 0,91 (m, 2H), 0,85 (m, 2H).	0,04
250	741,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,19 (s, 1H), 9,02 (m, 2H), 8,85 - 8,58 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 6,39 - 5,91 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,03 - 2,80 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,65 - 1,49 (m, 8H), 1,49 - 1,36 (m, 3H), 1,31 (m, 5H).	0,1
251	717,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,87 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,29 – 3,17 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,12 – 2,01 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,58 (m, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,16 – 0,93 (m, 8H), 0,45 (m, 1H), 0,26 (m, 1H).	0,04

252	717,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,87 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,29 – 3,17 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,12 – 2,01 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,58 (m, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,16 – 0,93 (m, 8H), 0,45 (m, 1H), 0,26 (m, 1H).	0,05
253	717,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,87 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,29 – 3,17 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,12 – 2,01 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,58 (m, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,16 – 0,93 (m, 8H), 0,45 (m, 1H), 0,26 (m, 1H).	0,05
254	731,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,87 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,10 – 3,93 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 2H), 2,07 (m, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,58 (m, 6H), 1,33 – 1,19 (m, 6H), 1,17 – 0,93 (m, 11H), 0,44 (m, 1H), 0,26 (m, 1H).	0,05
255	715,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,17 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,04 - 2,82 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,72 - 2,49 (m, 3H), 2,27 (m, 3H), 2,25 - 2,18 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,25 - 1,18 (m, 1H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,81 - 0,73 (m, 1H), 0,66 - 0,54 (m, 1H).	0,1
256	753,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,98 (s, 1H), 8,78 - 8,59 (m, 3H), 8,50 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,28 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,23 (t, J = 11,5 Hz, 4H), 3,10 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,79 (s, 4H), 1,70 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,65 - 1,55 (m, 9H), 1,52 - 1,40 (m, 1H), 1,32 (s, 6H), 1,08 (s, 2H), 0,93 (s, 2H).	0,05

257	761,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 – 9,08 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,03 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,07 – 5,22 (m, 2H), 4,37 – 4,18 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,29 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,59 (m, 7H), 1,44 (m, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,24 (m, 2H), 1,09 (m, 3H), 0,93 - 0,78 (m, 4H), 0,61 (m, 1H).	0,1
258	761,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 – 9,08 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,03 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,07 – 5,22 (m, 2H), 4,37 – 4,18 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,29 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,59 (m, 7H), 1,44 (m, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,24 (m, 2H), 1,09 (m, 3H), 0,93 - 0,78 (m, 4H), 0,61 (m, 1H).	0,09
259	761,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 – 9,08 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,03 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,07 – 5,22 (m, 2H), 4,37 – 4,18 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,29 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,59 (m, 7H), 1,44 (m, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,24 (m, 2H), 1,09 (m, 3H), 0,93 - 0,78 (m, 4H), 0,61 (m, 1H).	0,09
260	779,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,04 (t, J = 56,6 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,65 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,64 – 1,51 (m, 6H), 1,44 (m, 2H), 1,31 (m, 5H), 1,24 (m, 1H), 1,10 (m, 3H), 0,93 (m, 2H), 0,78 (m, 1H), 0,62 (m, 1H).	0,08
261	779,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,04 (t, J = 56,6 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,65 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,64 – 1,51 (m, 6H), 1,44 (m, 2H), 1,31 (m, 5H), 1,24 (m, 1H), 1,10 (m, 3H), 0,93 (m, 2H), 0,78 (m, 1H), 0,62 (m, 1H).	0,09

262	779,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,04 (t, J = 56,6 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,65 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,64 – 1,51 (m, 6H), 1,44 (m, 2H), 1,31 (m, 5H), 1,24 (m, 1H), 1,10 (m, 3H), 0,93 (m, 2H), 0,78 (m, 1H), 0,62 (m, 1H).	0,1
263	779,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,07 (bs, 1H), 9,18 (m, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,75 - 8,62 (m, 2H), 8,15 - 8,04 (m, 2H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 6,05 (t, J = 56,9 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,27 - 3,07 (m, 4H), 2,72 (m, 1H), 1,92 - 1,68 (m, 5H), 1,69 - 1,53 (m, 9H), 1,43 (m, 1H), 1,32 (d, J = 5,8 Hz, 6H), 1,10 (m, 2H), 0,94 (m, 3H).	0,05
264	763,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,21 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,74 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,08 (t, J = 57,1 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 2,34 (m, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,75 - 1,62 (m, 3H), 1,59 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,49 - 1,39 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,10 - 1,05 (m, 2H), 0,95 - 0,89 (m, 2H).	0,2
265	717,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,07 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,22 (s, 1H), 3,03 - 2,86 (m, 4H), 2,81 (m, 1H), 2,73 - 2,60 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,43 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 0,69 (m, 2H), 0,55 - 0,41 (m, 2H).	0,06
266	702,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,03 (s, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,42 - 8,38 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 2H), 7,45 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,71 - 2,58 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).	0,06

267	719,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,16 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,74 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,11 - 3,88 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,43 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,1
268	720,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,10 (s, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,67 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 3H), 6,11 (m, 1H), 5,34 - 5,23 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,72 - 3,55 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,66 (m, 2H), 2,30 (m, , 3H), 1,84 (m, 2H), 1,74 - 1,36 (m, 13H), 1,29 (s, 6H).	0,03
269	739,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,04 (s, 1H), 8,82 - 8,70 (m, 2H), 8,64 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,36 - 5,82 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,81 - 3,55 (m, 1H), 3,24 - 3,10 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,38 - 2,19 (m, 3H), 1,93 - 1,81 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,48 (s, 3H), 1,41 (m, 1H), 1,31 (s, 6H).	0,07
270	749,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 5,33 - 5,22 (m, 1H), 4,31 - 4,18 (m, 1H), 3,40 - 3,17 (m, 4H), 3,11 (m, 1H), 3,04 - 2,90 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,58 - 2,51 (m, 1H), 2,49 - 2,44 (m, 1H), 1,99 - 1,78 (m, 3H), 1,62 - 1,54 (m, 8H), 1,50 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,16 - 1,02 (m, 3H), 0,95 (m, 1H), 0,65 - 0,58 (m, 1H), 0,55 - 0,40 (m, 3H).	0,1
271	703,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,06 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,22 (m, 4H), 2,98 - 2,81 (m, 4H), 2,71 - 2,57 (m, 2H), 2,27 (m, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,48 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,06

272	759,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,07 (s, 1H), 9,04 - 8,91 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 7,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,10 (tt, J = 55,5, 3,6 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,91 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,66 (m, 4H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,48 (m, 4H), 1,31 (s, 6H).	0,09
273	723,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,19 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,54 (m, 1H), 7,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,32 - 3,10 (m, 4H), 3,10 - 2,83 (m, 4H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,58 (m, 7H), 1,49 (m, 4H), 1,31 (s, 6H), 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,07
274	725,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,28 (m, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 6,15 (tt, J = 55,7, 3,8 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,99 - 2,83 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,75 - 1,65 (m, 3H), 1,60 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,45 - 1,36 (m, 1H), 1,30 (s, 6H).	0,04
275	738,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,05 – 8,92 (m, 3H), 8,66 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 7,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,11 (tt, J = 55,6, 3,7 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,05 – 2,82 (m, 5H), 2,75 – 2,61 (m, 2H), 1,84 (m, 3H), 1,77 – 1,35 (m, 14H).	0,06
276	666,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,03 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,47 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,70 - 2,59 (m, 4H), 2,35 (m, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,69 (t, J = 14,5 Hz, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,06

277	765,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,05 (s, 1H), 8,81 - 8,73 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 7,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,10 (tt, J = 55,8, 3,7 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,39 - 3,21 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,53 (m, 5H), 2,28 (m, 3H), 1,87 (m, 3H), 1,58 (m, 6H), 1,48 (s, 3H), 1,31 (d, J = 1,2 Hz, 6H), 0,95 (m, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,54 - 0,36 (m, 3H).	0,07
278	689,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,24 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,35 - 4,28 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,60 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,2
279	729,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,08 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,76 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,38 - 3,14 (m, 3H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,28 (m, 3H), 1,99 - 1,77 (m, 4H), 1,59 - 1,56 (m, 6H), 1,49 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,65 - 0,58 (m, 1H), 0,52 - 0,38 (m, 3H).	0,1
280	751,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,20 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 6,05 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,77 - 1,64 (m, 4H), 1,60 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,11 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).	0,05
281	691,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,04 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,74 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,40 - 4,22 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,75 (m, 3H), 2,72 - 2,59 (m, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 1,94 - 1,76 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,52 (m, 4H), 1,31 (s, 6H).	0,07

282	767,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,13 (m, 1H), 9,02 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 6,13 (tt, J = 55,6, 3,7 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,39 - 3,24 (m, 2H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 3,03 - 2,92 (m, 1H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 2H), 2,53 - 2,45 (m, 1H), 1,98 - 1,77 (m, 3H), 1,59 (m, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 0,96 (m, 1H), 0,66 - 0,59 (m, 1H), 0,54 - 0,40 (m, 3H).	0,1
283	731,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,10 (m, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,74 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,39 - 3,20 (m, 4H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 3,04 - 2,92 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 1,98 - 1,80 (m, 3H), 1,58 (m, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,99 - 0,91 (m, 1H), 0,66 - 0,59 (m, 1H), 0,54 - 0,41 (m, 3H).	0,09
284	747,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,00 (s, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,76 - 8,67 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,33 - 5,94 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,40 - 4,16 (m, 1H), 3,76 - 3,57 (m, 1H), 3,22 - 3,07 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,72 - 2,59 (m, 2H), 2,32 (m, 3H), 1,90 (m, 4H), 1,70 - 1,40 (m, 10H), 1,31 (s, 6H), 0,96 (m, 1H), 0,62 (m, 2H), 0,58 - 0,40 (m, 2H).	0,1
285	711,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,27 – 9,06 (m, 1H), 8,86 – 8,64 (m, 3H), 8,39 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,43 – 3,19 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,30 (m, 3H), 1,99 – 1,79 (m, 3H), 1,67 – 1,41 (m, 9H), 1,31 (s, 6H), 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,96 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 0,54 – 0,33 (m, 2H).	0,1
286	705,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,12 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,74 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,10 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,34 - 3,14 (m, 4H), 2,95 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (t, J = 13,8 Hz, 3H), 1,64 - 1,38 (m, 9H), 1,30 (m, 5H), 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,1

287	740,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,13 (s, 1H), 9,00 (m, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,43 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,11 (tt, J = 55,6, 3,7 Hz, 1H), 5,31 - 5,20 (m, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,06 - 2,82 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,69 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).	0,08
288	704,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,12 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,44 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,23 (m, 4H), 3,06 - 2,83 (m, 5H), 2,64 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,08
289	722,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,13 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,56 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,09 (tt, J = 55,8, 3,8 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,03 - 2,83 (m, 5H), 2,62 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).	0,07
290	686,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,15 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,46 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,53 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,29 - 3,17 (m, 4H), 2,93 (m, 5H), 2,63 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,68 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,07
291	785,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,15 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,00 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,60 - 2,53 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,75 - 1,63 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,48 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,09 (m, 2H), 0,91 (m, 2H).	0,08

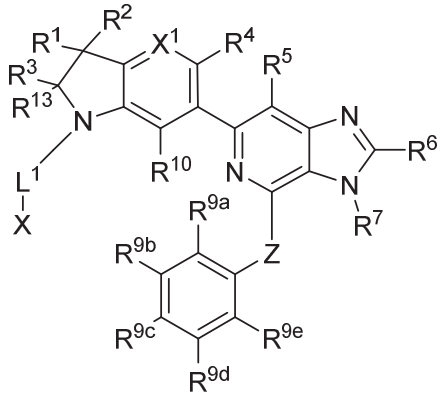
292	748,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,06 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,44 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,23 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,94 (m, 5H), 2,65 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,57 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,30 (s, 6H), 0,97 - 0,74 (m, 4H).	0,07
293	730,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,11 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,70 - 8,59 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,52 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,47 (d, J = 49,1 Hz, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,93 (m, 5H), 2,63 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,43 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 0,89 (m, 2H), 0,80 (m, 2H).	0,05
294	748,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 9,07 (m, 2H), 8,69 - 8,58 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,54 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,04 (t, J = 57,0 Hz, 1H), 5,32 - 5,19 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,22 (m, 3H), 2,93 (m, 5H), 2,64 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,12 - 1,05 (m, 2H), 0,89 (m, 2H).	0,08
295	728,4	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,02 (m, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 6,09 (t, J = 57,2 Hz, 1H), 5,31 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,80 – 2,56 (m, 6H), 2,39 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,60 (m, 6H), 1,56 – 1,48 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,37 (m, 1H), 1,32 – 1,16 (m, 8H), 1,12 – 1,05 (m, 2H), 0,90 (m, 2H).	0,1
296	766,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (s, 1H), 8,99 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,03 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 5,23 (m, 1H), 3,35 (m, 3H), 2,74 (m, 4H), 2,68 – 2,58 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,58 (m, 6H), 1,53 - 1,45 (m, 5H), 1,28 (s, 6H), 1,24 (m, 1H), 1,15 – 1,07 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,1

297	767,3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,19 (s, 1H), 9,10 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 1H), 6,05 (t, *J* = 56.7 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,84 – 2,60 (m, 7H), 1,83 (m, 2H), 1,71 - 1,59 (m, 7H), 1,54 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,30 (s, 6H), 1,16 – 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).	0,2

[001830] Todas as referências, incluindo publicações, patentes e documentos de patentes são incorporados por referência aqui, como se individualmente incorporados por referência. A presente invenção oferece referência a várias modalidades e técnicas. Entretanto, deve-se entender que muitas variações e modificações podem ser feitas enquanto mantendo-se dentro do espírito e escopo da presente invenção. A descrição é feita com o entendimento de que deve ser considerada uma exemplificação do objeto reivindicado e não se destina a limitar as reivindicações anexas às modalidades específicas ilustradas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula I,



Fórmula I

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que:

um de R^1 e R^2 é H, -CN, -OH, halogênio, ou C_{1-6} alquila e o outro de R^1 e R^2 é H, halogênio, ou C_{1-6} alquila, em que cada C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e halogênio, ou

R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma C_{3-7} cicloalquila monocíclica ou uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a C_{3-7} cicloalquila monocíclica e a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros são cada qual opcionalmente substituídas com um R^{11} e são cada qual opcionalmente substituídas com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, ou

R^1 e R^2 juntamente formam =O;

R^{11} é

i) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila

monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ alquila,

iii) $-S(O)_2C_{3-7}$ cicloalquila monocíclica,

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

v) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} é

i) H,

ii) C_{3-7} cicloalquila bicíclica monocíclica ou em ponte opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de –OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

iii) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iv) heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros possuindo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em

que a heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

v) $-NH_2$,

vi) $-NH(C_{1-6}$ alquila), em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

vii) $-N(C_{1-6}$ alquila$)_2$, em que cada C_{1-6} alquila pode ser igual ou diferente e em que cada C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

viii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

ix) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de

a) -CN,

b) -OH,

c) halogênio,

d) C_{1-3} alcóxi,

e) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

f) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos

independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi e

g) $-OC(O)C_{1-6}$ alquila opcionalmente substituída com um -OH;

R^3 e R^{13} são cada H, ou

R^3 e R^{13} juntamente formam =O;

L^1 é um ciclobutileno opcionalmente substituído com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi;

X é $-NR^{15}R^{16}$, em que R^{15} e R^{16} são independentemente

i) H,

ii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iii) heterociclila monocíclica de 4 a 7 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iv) $-C(O)C_{1-6}$ alquila, em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi, ou

v) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de

a) -CN,
b) -OH,
c) halogênio,
d) C_{1-3} alcóxi,
e) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, e
f) heterociclila monocíclica de 5 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi; ou

X é uma heterociclila monocíclica de 4 a 10 membros, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica possuindo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 4 a 10 membros, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18};

cada R^{18} é independentemente

i) -CN,
ii) um halogênio,
iii) -OH,
iv) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,
v) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3

grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

vi) -COOH, ou

vii) $-C(O)N(R^{22})_2$, em que cada R^{22} é independentemente H ou C_{1-6} alquila;

X^1 é N ou CR^{17};

R^4, R^5, R^6, R^{10} e R^{17} são cada independentemente H, halogênio, C_{1-3} alquila, ou C_{1-3} alcóxi;

R^7 é

i) H,

ii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

iii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi;

Z é -O-, $-C(R^8)_2-$, ou $-NR^8-$;

cada R^8 é independentemente H ou C_{1-3} alquila;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente

i) H,

ii) halogênio,

iii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

iv) $-NH_2$,

v) $-NH(C_{1-6}$ alquila), em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos

independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

vi) -N(C_{1-6} alquila)$_2$, em que cada C_{1-6} alquila pode ser igual ou diferente e em que cada C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

vii) -P(O)(C_{1-6} alquila)$_2$, em que cada C_{1-6} alquila pode ser igual ou diferente e em que cada C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

viii) -S(O)$_2$$C_{1-6}$ alquila,

ix) -S(O)$_2$N(R^{23})$_2$, em que cada R^{23} é independentemente H ou C_{1-6} alquila,

x) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de

a) -OH,

b) halogênio,

c) C_{1-3} alcóxi,

d) C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

e) heterociclila monocíclica de 5 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de oxo e C_{1-3} alquila e

f) -NR^{20}C(O)OC_{1-3} alquila, em que R^{20} é H ou C_{1-3} alquila,

xi) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

xii) heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros possuindo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

xiii) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

xiv) -COOH,

xv) $-C(O)N(R^{19})_2$, ou

xvi) $-C_{1-3}$ alquil$C(O)N(R^{19})_2$,

em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$ ou $-C_{1-3}$ alquil$C(O)N(R^{19})_2$; e

cada R^{19} é independentemente

i) H,

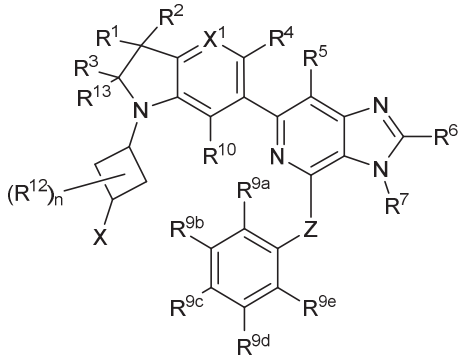
ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ alquila,

iii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

iv) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi, ou

v) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um composto apresenta a Fórmula II:



Fórmula II

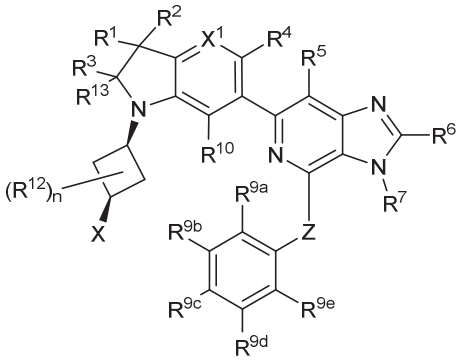
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que

cada R^{12} é independentemente -OH, halogênio, C_{1-3} alquila, ou C_{1-3} alcóxi; e

n é 0, 1, 2, 3, ou 4.

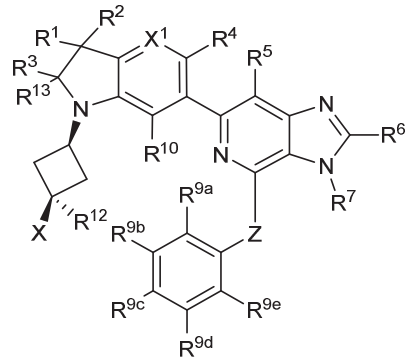
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que um composto apresenta a Fórmula IIa:



Fórmula IIa

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que um composto apresenta a Fórmula IIb:



,

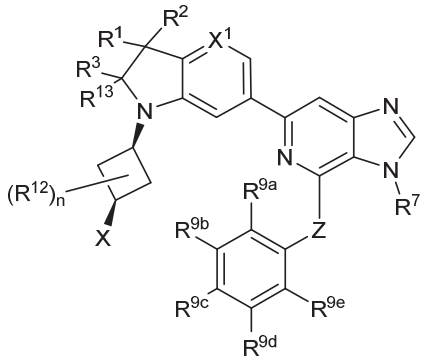
Fórmula IIb

ou o sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^4, R^5, R^6 e R^{10} são H.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou 5, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que n é 0, 1, ou 2.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que um composto apresenta a Fórmula III:



Fórmula III

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que:

um de R^1 e R^2 é -OH, halogênio, ou C_{1-3} alquila e o outro de R^1 e R^2 é halogênio ou C_{1-3} alquila, ou

R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo de 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com um R^{11} e opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi;

R^{11} é

i) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ alquila,

iii) $-S(O)_2C_{3-5}$ cicloalquila monocíclica,

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -

OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

v) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} é

i) C_{3-7} cicloalquila bicíclica monocíclica ou em ponte opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

ii) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de

a) -CN,

b) -OH,

c) halogênio, e

d) C_{1-3} alcóxi,

R^3 e R^{13} são cada H, ou

R^3 e R^{13} juntamente formam =O;

n é 0 ou 1;

R^{12} é C_{1-3} alquila;

X é $-NR^{15}R^{16}$, em que R^{15} e R^{16} são independentemente

i) H,

ii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iii) heterociclila monocíclica de 4 a 7 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 4 a 7 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iv) $-C(O)C_{1-6}$ alquila, em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi, ou

v) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de

a) -OH,

b) halogênio, e

c) C_{1-3} alcóxi; ou

X é uma heterociclila monocíclica de 4 a 10 membros, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica possuindo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 4 a 10 membros, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18};

cada R^{18} é independentemente

i) um halogênio,

ii) -OH, ou

iii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica;

X^1 é N ou CH;

R^7 é

i) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

ii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi;

Z é -O- ou NH;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente

i) H,

ii) halogênio,

iii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

v) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, ou

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

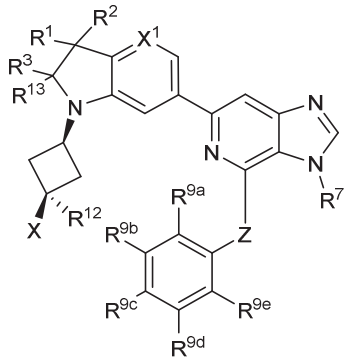
em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é -C(O)N(R^{19})$_2$;
cada R^{19} é independentemente

i) H,

ii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

iii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que um composto apresente a Fórmula IIIa:



Fórmula IIIa

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^3 e R^{13} juntamente formam =O.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, caracterizado pelo fato de que X^1 é CH.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X^1 é N.

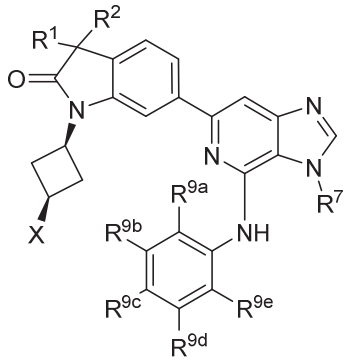
12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{12} é C_{1-3} alquila.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{12} é metila ou etila.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{12} é metila.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Z é NH.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, 5 a 7 e 9 a 15, caracterizado pelo fato de que um composto apresenta a Fórmula IV:



Fórmula IV

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que:

um de R^1 e R^2 é -OH, halogênio, ou C_{1-3} alquila e o outro de R^1 e R^2 é halogênio ou C_{1-3} alquila, ou

R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com um R^{11} e opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi;

R^{11} é

i) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ alquila,

iii) $-S(O)_2C_{3-4}$ cicloalquila monocíclica,

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

v) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} é

i) C_{3-7} cicloalquila bicíclica monocíclica ou em ponte opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi,

ii) heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que a heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de

a) -CN,

b) -OH,

c) halogênio, e

d) C_{1-3} alcóxi,

X é $-NR^{15}R^{16}$, em que R^{15} e R^{16} são independentemente

i) H,

ii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iii) heterociclila monocíclica de 4 a 7 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 4 a 7 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi,

iv) $-C(O)C_{1-6}$ alquila, em que a C_{1-6} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos

independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi, ou

v) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de

a) -OH,

b) halogênio, e

c) C_{1-3} alcóxi; ou

X é uma heterociclila monocíclica de 4 a 10 membros, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica possuindo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 4 a 10 membros, bicíclica fundida, bicíclica em ponte ou espirocíclica é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18};

cada R^{18} é independentemente

i) um halogênio,

ii) -OH, ou

iii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica;

R^7 é

i) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

ii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente

i) H,

ii) halogênio,

iii) C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

iv) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica,

v) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, ou

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$;

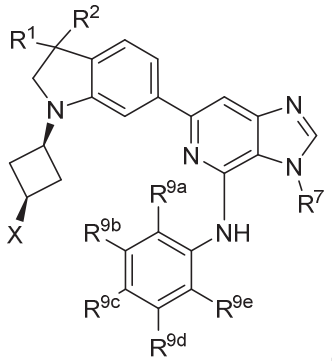
cada R^{19} é independentemente

i) H,

ii) C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alcóxi e C_{3-7} cicloalquila monocíclica, ou

iii) C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 6 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi.

17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, 5 a 7, 10 a 15, caracterizado pelo fato de que um composto apresenta a Fórmula IVa:

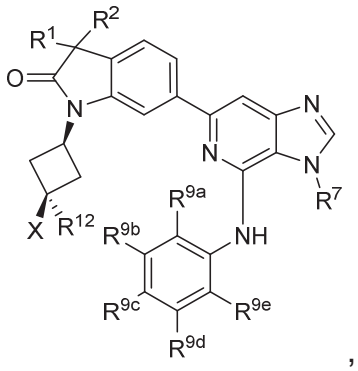


,

Fórmula IVa

ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que um composto apresenta a Fórmula IVb:

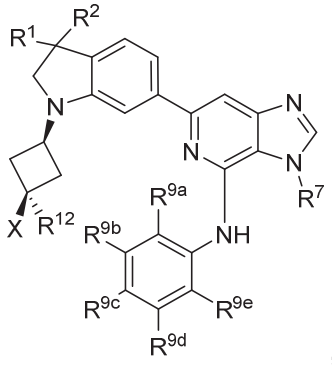


,

Fórmula IVb

ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, 10 e 12 a 15, caracterizado pelo fato de que um composto apresenta a Fórmula IVc:



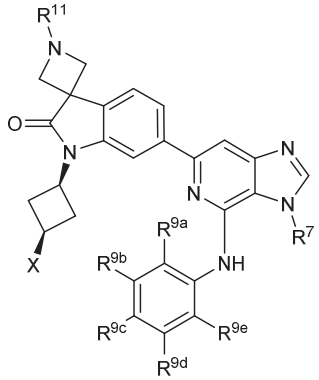
,

Fórmula IVc

ou o sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

20. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma azetidinila opcionalmente substituída com um R^{11} e opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi.

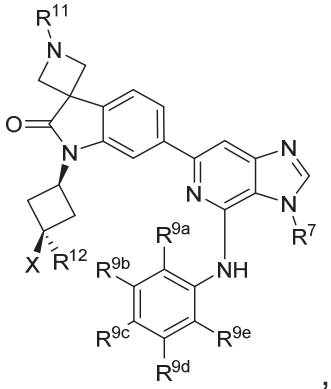
21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, 18 e 20, caracterizado pelo fato de que um composto apresenta a Fórmula V:



Fórmula V

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, 18 e 20, caracterizado pelo fato de que um composto apresenta a Fórmula Va:

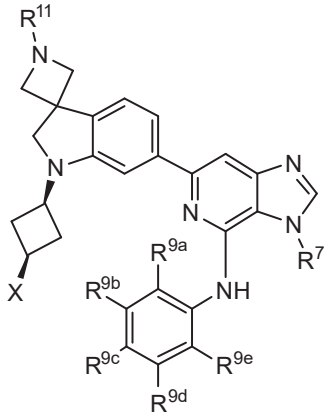


,

Fórmula Va

ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

23. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, 19 e 20, caracterizado pelo fato de que um composto apresenta a Fórmula Vb:

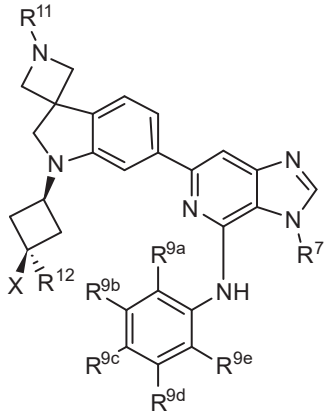


,

Fórmula Vb

ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

24. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, 19 e 20, caracterizado pelo fato de que um composto apresenta a Fórmula Vc:



,

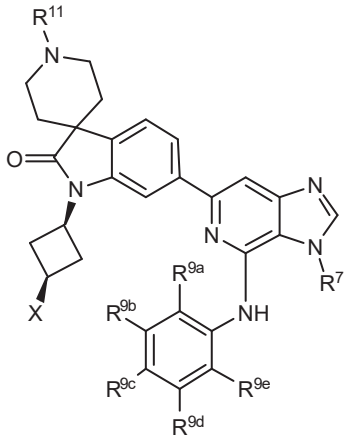
Fórmula Vc

ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

25. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma piperidinila

opcionalmente substituída com um R^{11} e opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, oxo, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi.

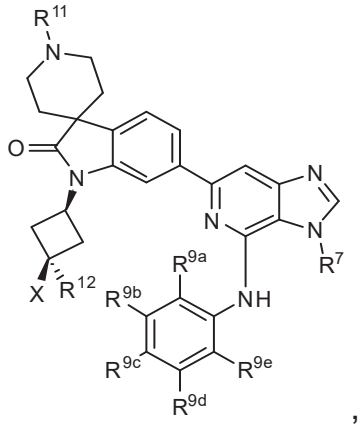
26. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19 e 25, caracterizado pelo fato de que um composto apresenta a Fórmula VI:



Fórmula VI

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

27. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, 18 e 25, caracterizado pelo fato de que um composto apresenta a Fórmula VIa:



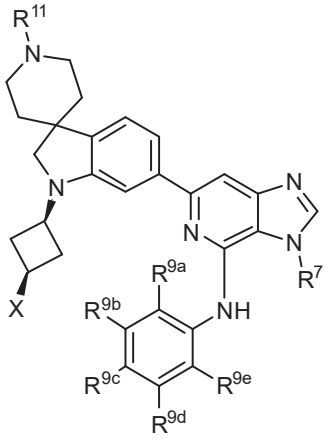
,

Fórmula VIa

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

28. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, 17 e 25, caracterizado pelo fato de que um

composto apresenta a Fórmula VIb:

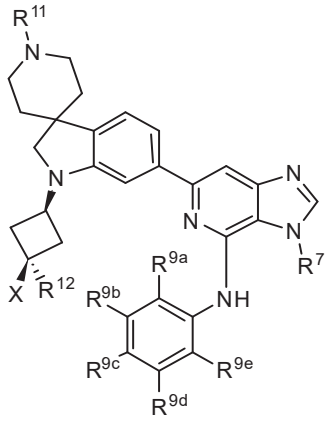


,

Fórmula VIb

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

29. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, 19 e 25, caracterizado pelo fato de que um composto apresenta a Fórmula VIc:



,

Fórmula VIc

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

30. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{11} é uma heterociclila monocíclica de 4 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, em que uma heterociclila monocíclica de 4 membros é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH,

halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi.

31. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{11} é oxetanila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi.

32. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{11} é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi.

33. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29 e 32, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{11} é uma etila opcionalmente substituída com 1 a 3 halogênios.

34. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{11} é $-SO_2(CH_3)$ ou $-SO_2$(ciclopropila).

35. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{11} é $-C(O)R^{21}$.

36. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29 e 35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{21} é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi.

37. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, 35 e 36, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{21} é metila, etila, n-propila,

isopropila, n-butila, isobutila, ou terc-butila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi.

38. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29 e 35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{21} é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ou C_5 cicloalquila bicíclica em ponte, cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -CN, -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e halogênio.

39. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29 e 35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{21} é oxetanila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi.

40. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29 e 35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{21} é C_{1-3} alcóxi.

41. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29 e 35, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{21} é:

i) metila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -CN e -OH,

ii) etila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -OH, flúor e $-OCH_3$,

iii) n-propila opcionalmente substituída com um -OH,

iv) isopropila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -CN, -OH e $-OCH_3$,

v) isobutila opcionalmente substituída com um -OH,

vi) terc-butila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -OH, flúor e $-OCH_3$,

vii) $-OCH_3$,

viii) ciclopropila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -CN, -OH, flúor, metila, $-CH_2OH$ e $-OCH_3$,

ix) ciclobutila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de flúor, metila e $-OCH_3$,

x) ciclopentila opcionalmente substituída com um -OH,

xi) C_5 cicloalquila bicíclica em ponte opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -OH e flúor, ou

xii) oxetanila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de metila, etila e isopropila.

42. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, 35 e 41, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{21} é

i) metila,

ii) $-CH_2OH$,

iii) $-CH_2(CN)$,

iv) etila,

v) $-CH(CH_3)OH$,

vi) $-CH(CH_3)CH_2OH$,

vii) $-CH(CH_3)OCH_3$,

viii) $-CH(OH)CH_2CH_3$,

ix) isopropila,

x) $-C(CH_3)_2OH$,

xi) $-C(CH_3)_2OCH_3$,

xii) $-C(CH_3)_2CN$,

xiii) terc-butila,

xiv) $-C(CH_3)_2CH_2OH$,

xv) $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$,

xvi) $-C(CH_3)_2CH_2F$,

xvii) $-CH(OH)CH(CH_3)_2$,

xviii) $-OCH_3$,

xix) ciclopropila,

xx) ciclopropila substituída com um metila,

xxi) ciclopropila substituída com um flúor,

xxii) ciclopropila substituída com um $-OCH_3$,

xxiii) ciclopropila substituída com um -OH,

xxiv) ciclopropila substituída com um -CN,

xxv) ciclopropila substituída com um $-CH_2OH$,

xxvi) ciclobutila,

xxvii) ciclobutila substituída com um metila,

xxviii) ciclobutila substituída com um $-OCH_3$,

xxix) ciclobutila substituída com um flúor,

xxx) ciclopentila substituída com um -OH,

xxxi) C_5 cicloalquila bicíclica em ponte,

xxxii) C_5 cicloalquila bicíclica em ponte substituída com um flúor,

xxxiii) C_5 cicloalquila bicíclica em ponte substituída com um -OH,

xxxiv) oxetanila,

xxxv) oxetanila substituída com um metila,

xxxvi) oxetanila substituída com um etila, ou

xxxvii) oxetanila substituída com um isopropila.

43. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, 35, 41 e 42, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{21} é

i) metila,

ii) etila,

iii) -$CH(CH_3)OH$,

iv) isopropila,

v) -$C(CH_3)_2OH$,

vi) terc-butila,

vii) -OCH_3,

viii) ciclopropila,

ix) ciclopropila substituída com um metila,

x) ciclopropila substituída com um -OH,

xi) ciclobutila,

xii) ciclobutila substituída com um metila,

xiii) C_5 cicloalquila bicíclica em ponte,

xiv) C_5 cicloalquila bicíclica em ponte substituída com um flúor,

xv) C_5 cicloalquila bicíclica em ponte substituída com um -OH,

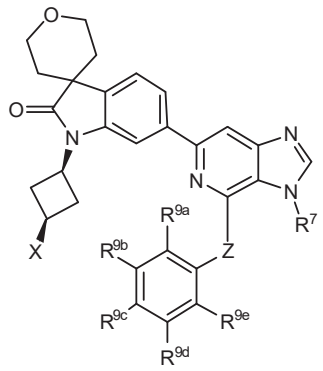
xvi) oxetanila, ou

xvii) oxetanila substituída com um metila.

44. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, 35 a 37 e 41 a 43, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{21} é metila.

45. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 juntamente com o carbono ao qual eles são ligados formam uma tetra-hidropiranila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi.

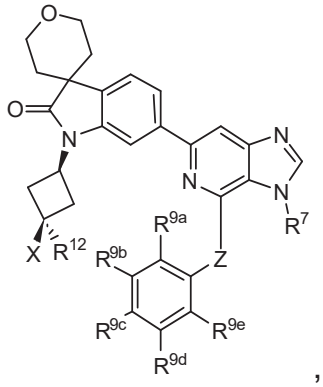
46. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16 e 45, caracterizado pelo fato de que um composto apresenta a Fórmula VII:



Fórmula VII

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

47. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, 18 e 45, caracterizado pelo fato de que um composto apresenta a Fórmula VIIa:

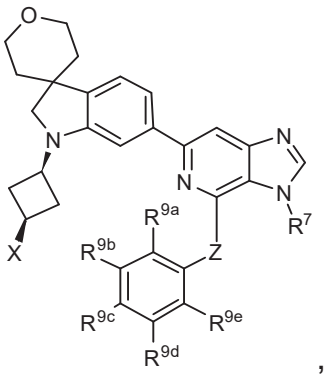


,

Fórmula VIIa

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

48. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, 17 e 45, caracterizado pelo fato de que um composto apresenta a Fórmula VIIb:

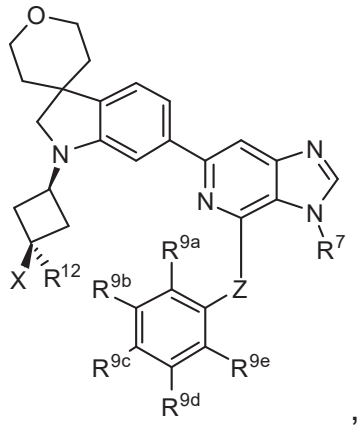


,

Fórmula VIIb

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

49. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, 19 e 45, caracterizado pelo fato de que um composto apresenta a Fórmula VIIc:



Fórmula VIIc

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

50. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que um de R^1 e R^2 é -OH, flúor, metila, ou etila e o outro de um de R^1 e R^2 é flúor, metila, ou etila.

51. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19 e 50, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 são ambos flúor, metila, ou etila.

52. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, 50 e 51, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 são ambos metila.

53. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 52, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente:

i) H,

ii) halogênio,

iii) C_{1-3} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e halogênio,

iv) $-OCH_3$ opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos halogênio,

v) ciclopropila, ou

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

e em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$.

54. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 53, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente:

i) H,

ii) flúor,

iii) cloro,

iv) metila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e flúor,

v) etila opcionalmente substituída com um -OH,

vi) $-OCH_3$ opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos flúor,

vii) ciclopropila, ou

viii) $-C(O)N(R^{19})_2$,

e em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$.

55. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 54, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente H, flúor, cloro, metila, etila, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-OCF_3$, ciclopropila, ou $-C(O)N(R^{19})_2$ e em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$.

56. Composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 55, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente H, flúor, cloro, metila, etila, $-CF_3$, $-OCF_3$, ciclopropila, ou $-C(O)N(R^{19})_2$ e em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$.

57. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 56, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} são independentemente H, flúor, cloro, metila, etila, ou $-C(O)N(R^{19})_2$ e em que um ou mais de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é $-C(O)N(R^{19})_2$.

58. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 57, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que um de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} e R^{9e} são independentemente H, flúor, cloro, metila, ou etila.

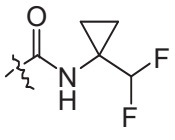
59. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 58, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} e R^{9e} são independentemente H, flúor, cloro, metila, ou etila e R^{9d} é $-C(O)N(R^{19})_2$; em que cada R^{19} é independentemente H ou ciclopropila, em que a ciclopropila é opcionalmente substituída com a metila e em que uma metila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de flúor e $-OCH_3$.

60. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 59, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} e R^{9e} são independentemente H, flúor, cloro, metila, ou etila e R^{9d} é $-C(O)N(R^{19})_2$; em que cada R^{19} é independentemente H ou ciclopropila, em que a ciclopropila é opcionalmente substituída com a metila e em que uma metila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos flúor.

61. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} e R^{9e} são independentemente H, flúor, cloro, metila, ou etila e R^{9d} é -C(O)NH(R^{19}); em que R^{19} é ciclopropila opcionalmente substituída com a metila e em que uma metila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos flúor.

62. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 61, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} e R^{9e} são independentemente H, flúor, ou cloro e R^{9d} é -C(O)NH(R^{19}); em que R^{19} é ciclopropila opcionalmente substituída com a metila e em que uma metila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos flúor.

63. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 62, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{9a}, R^{9b} e R^{9c} são independentemente flúor ou cloro, R^{9e} é H e R^{9d} é -C(O)NH(R^{19}); em que R^{19} é ciclopropila opcionalmente substituída com a metila, em que uma metila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos flúor.

64. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 63, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{9d} é  .

65. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 58, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{9a} é H ou flúor.

66. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 65, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{9b} é H ou metila.

67. Composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 66, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{9c} é H, flúor, cloro, metila, etila, $-CF_3$, $-OCF_3$, ou ciclopropila.

68. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 67, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{9c} é metila.

69. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 68, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{9e} é H.

70. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 69, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{9d} é $-C(O)N(R^{19})_2$.

71. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 70, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que um ou mais R^{19} é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e C_{1-3} alcóxi.

72. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 70, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que um ou mais R^{19} é a C_{3-5} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi, em que a C_{1-3} alquila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de halogênio e C_{1-3} alcóxi.

73. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 70, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada R^{19} é independentemente:

i) H,

ii) metila,

iii) etila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos independentemente selecionados de -OH, flúor e -OCH_3,

iv) n-propila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos independentemente selecionados de flúor e -OCH_3,

v) isopropila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos flúor,

vi) n-butila,

vii) isobutila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos flúor,

viii) sec-butila,

ix) terc-butila,

x) ciclopropila opcionalmente substituída com a metila, em que uma metila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de flúor e -OCH_3, ou

xi) ciclobutila.

74. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 70 e 73, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada R^{19} é independentemente:

i) H,

ii) metila,

iii) etila,

iv) -CH_2CH_2OH,

v) -$CH_2CH_2OCH_3$,

vi) -CH_2CHF_2,

vii) -$CH_2C(CH_3)F_2$,

viii) -$CH(CH_3)CH_2F$,

ix) -$CH(CH_2F)_2$,

x) n-propila,

xi) isopropila,

xii) -$CH(CH_3)CHF_2$,

xiii) -$CH_2CH_2CHF_2$,

xiv) isobutila,

xv) sec-butila,

xvi) terc-butila, ou

xvii) -$CH_2CH_2CH_2OCH_3$,

xviii) ciclopropila,

xix) ciclopropila substituída com um grupo selecionado de -CH_2F, -CHF_2 e -CH_2OCH_3, ou

xx) ciclobutila.

75. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 70, 73 e 74, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada R^{19} é independentemente:

i) H,

ii) metila,

iii) etila,

iv) -CH_2CH_2OH,

v) -$CH_2CH_2OCH_3$,

vi) -CH_2CHF_2,

vii) -$CH_2C(CH_3)F_2$,

viii) n-propila,

ix) isopropila,

x) -$CH(CH_3)CH_2F$,

xi) -$CH(CH_3)CHF_2$,

xii) -$CH(CH_2F)_2$,

xiii) -$CH_2CH_2CHF_2$,

xiv) isobutila,

xv) sec-butila,

xvi) terc-butila,

xvii) ciclopropila,

xviii) ciclopropila substituída com um grupo selecionado de $-CH_2F$, $-CHF_2$ e $-CH_2OCH_3$, ou

xix) ciclobutila.

76. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 75, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que um R^{19} é H.

77. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 76, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que um R^{19} é H e o outro R^{19} é H, metila, etila, ou isopropila.

78. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 77, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^7 é metila, etila, isopropila, sec-butila, ou ciclopropila, em que a ciclopropila é opcionalmente substituída com um metila.

79. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 78, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^7 é etila, isopropila, sec-butila, ou ciclopropila.

80. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 79, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^7 é isopropila ou ciclopropila.

81. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 80, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^7 é isopropila.

82. Composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 81, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é $NR^{15}R^{16}$.

83. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 82, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que um ou ambos de R^{15} e R^{16} são a C_{3-7} cicloalquila monocíclica opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi.

84. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 82, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que um ou ambos de R^{15} e R^{16} são a heterociclila monocíclica de 5 a 7 membros opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi.

85. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 82, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que um ou ambos de R^{15} e R^{16} são independentemente a ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ou tetra-hidropiranila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio, C_{1-3} alquila e C_{1-3} alcóxi.

86. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 82, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que um ou ambos de R^{15} e R^{16} é a C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH, halogênio e $-OCH_3$.

87. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 82, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que um de R^{15} e R^{16} é $-C(O)C_{1-6}$ alquila.

88. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 82 e 87, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que um de R^{15} e R^{16} é -C(O)terc-butila.

89. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 82, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{15} e R^{16} são independentemente:

i) H,
ii) metila,
iii) isopropila,
iv) isobutila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de -OH, flúor e $-OCH_3$,
v) sec-butila,
vi) C_5 alquila opcionalmente substituída com $-OCH_3$,
vii) -C(O)(terc-butila)
viii) ciclobutila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos independentemente selecionados de -OH e flúor,
ix) ciclo-hexila opcionalmente substituída com 1 ou 2 grupos flúor, ou
x) tetra-hidropiranila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de flúor e metila.

90. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 82 e 89, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{15} e R^{16} são independentemente:

i) H,
ii) metila,
iii) isopropila,

iv) isobutila,

v) $-CH_2C(CH_3)_2F$,

vi) $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$,

vii) $-CH_2C(CH_3)_2OH$,

viii) sec-butila,

ix) $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OCH_3$,

x) -C(O)(terc-butila),

xi) ciclobutila,

xii) ciclobutila substituída com um -OH,

xiii) ciclobutila substituída com 2 grupos flúor,

xiv) ciclo-hexila substituída com 2 grupos flúor,

xv) tetra-hidropiranila,

xvi) tetra-hidropiranila substituída com um grupo flúor, ou

xvii) tetra-hidropiranila substituída com um grupo metila.

91. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 82, 89 e 90, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{15} e R^{16} são independentemente:

i) H,

ii) isopropila,

iii) $-CH_2C(CH_3)_2F$,

iv) $-CH_2C(CH_3)_2OH$,

v) $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$,

vi) -C(O)(terc-butila),

vii) ciclobutila substituída com 2 grupos flúor,

viii) ciclo-hexila substituída com 2 grupos flúor, ou

ix) tetra-hidropiranila substituída com um grupo metila.

92. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 91, ou um sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, caracterizado pelo fato de que um de R^{15} e R^{16} é H e o outro de R^{15} e R^{16} é:

i) isopropila,

ii) $-CH_2C(CH_3)_2F$,

iii) $-CH_2C(CH_3)_2OH$,

iv) $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$,

v) -C(O)(terc-butila),

vi) ciclobutila substituída com 2 grupos flúor,

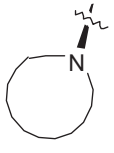
vii) ciclo-hexila substituída com 2 grupos flúor, ou

viii) tetra-hidropiranila substituída com um grupo metila.

93. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 91, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que um de R^{15} e R^{16} é H.

94. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é uma heterociclila monocíclica, bicíclico fundida, bicíclico em ponte ou espirocíclico de 4 a 8 membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N e O, em que uma heterociclila monocíclica, bicíclico fundida, bicíclico em ponte ou espirocíclico de 4 a 8 membros é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18}.

95. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81 e 94, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é:



,

que é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18}.

96. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81 e 94, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é azetidinila, pirrolidinila,

piperidinila, ou morfolinila, cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18}.

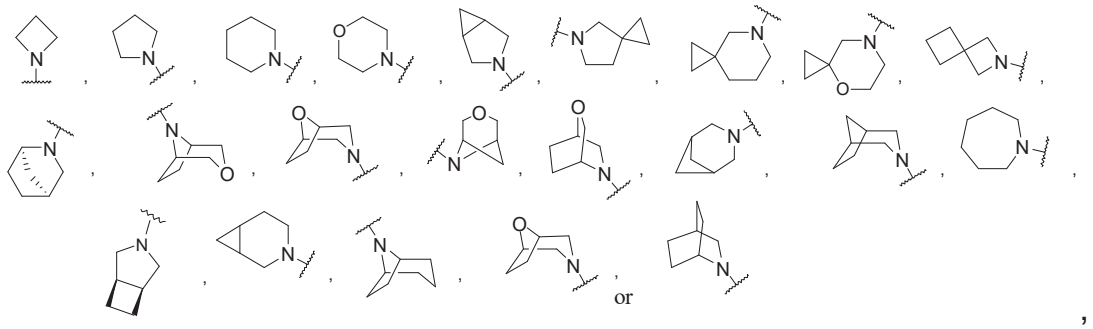
97. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81 e 94, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é azetidinila opcionalmente substituída com 1 a 4 R^{18}.

98. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81 e 94, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é pirrolidinila opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18}.

99. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81 e 94, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é piperidinila opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18}.

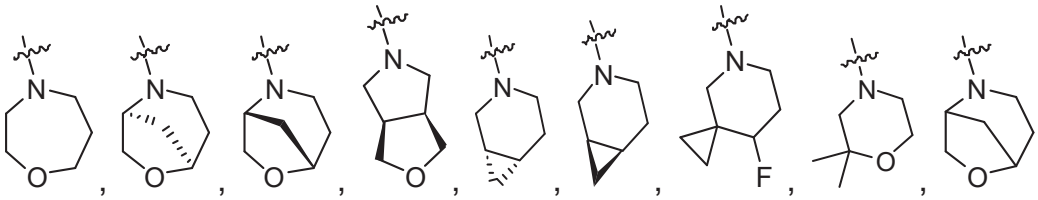
100. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81 e 94, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é morfolinila opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18}.

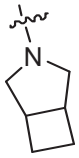
101. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81, 94 e 95, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Y é:



cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18}.

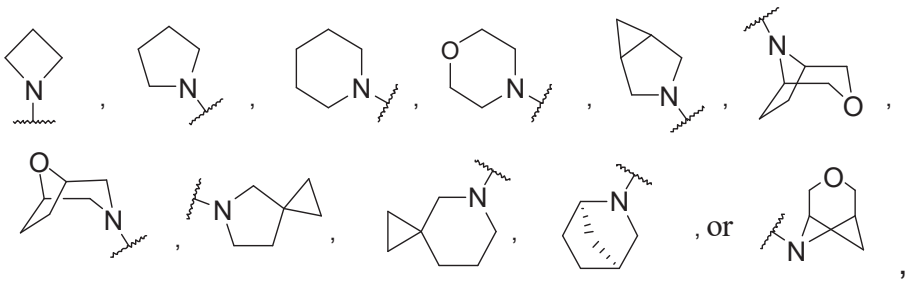
102. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81, 94, 95 e 101, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é:

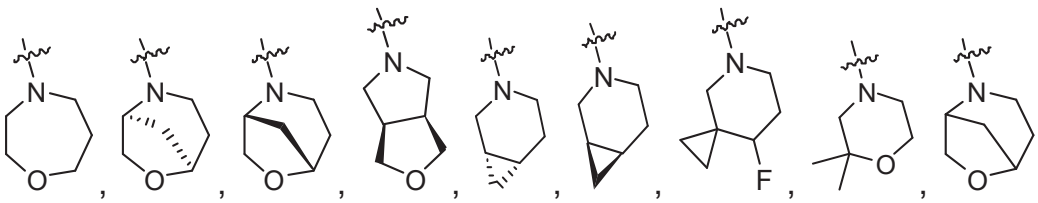


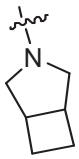


cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18}.

103. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81, 94, 95 e 101, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é:

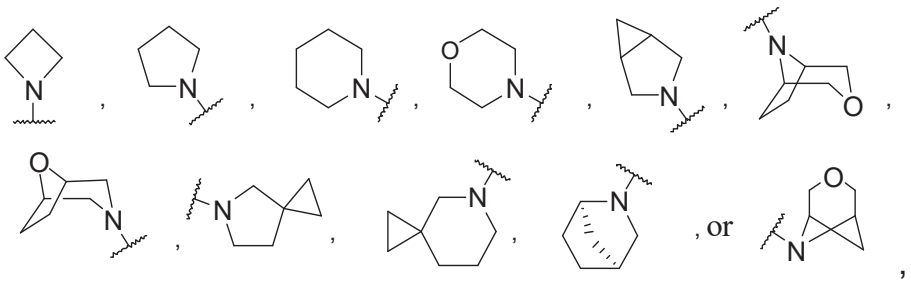






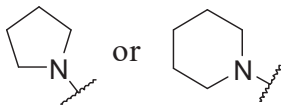
cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18}.

104. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81, 94, 95 e 101, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é:



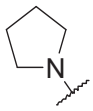
cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 5 R^{18}.

105. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81, 94 a 96, 101 e 104, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é:



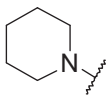
cada uma das quais é opcionalmente substituída com 1 a 4 R^{18}.

106. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81, 94 a 96, 98 e 101 a 105, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é:



que é opcionalmente substituída com 1 a 3 R^{18}.

107. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81, 94 a 96, 99 e 101 a 105, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é:



que é opcionalmente substituída com 1 a 3 R^{18}.

108. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81 e 94 a 107, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada R^{18} é independentemente:

i) -OH,

ii) flúor, ou

iii) C_{1-3} alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e

halogênio.

109. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81 e 94 a 108, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que cada R^{18} é independentemente:

i) -OH,

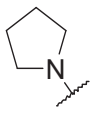
ii) flúor, ou

iii) metila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de -OH e flúor.

110. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81 e 94 a 109, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que dois R^{18} são ligados ao mesmo carbono.

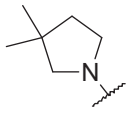
111. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81 e 94 a 110, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que um ou mais R^{18} é flúor ou metila.

112. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81, 94 a 96 e 101 a 105, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X é:



.

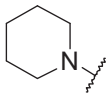
113. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81, 94 a 96 e 101 a 105, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é:



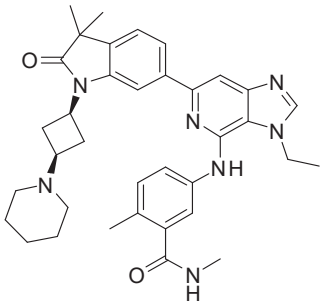
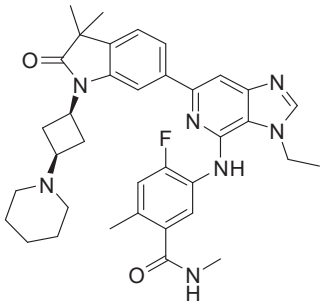
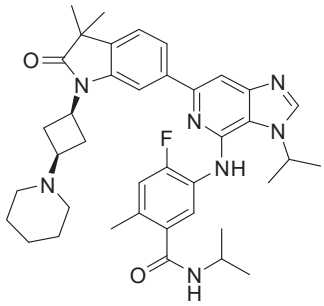
.

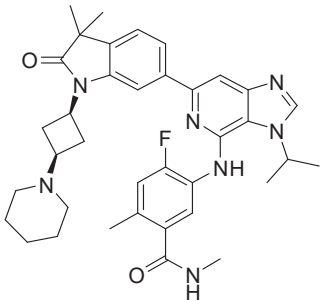
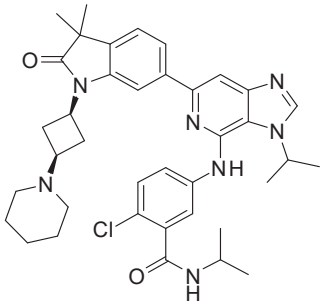
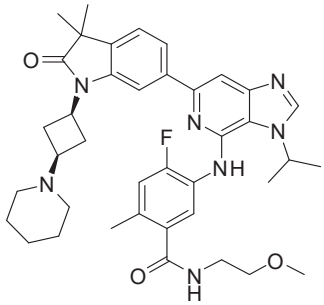
114. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81, 94 a 96, 99 e 101 a 105, ou um sal

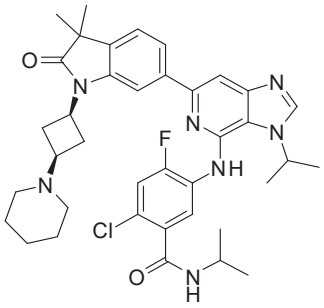
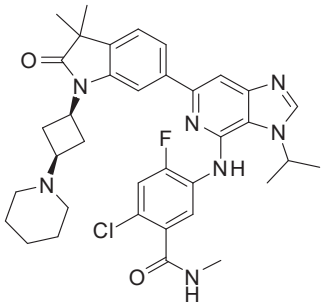
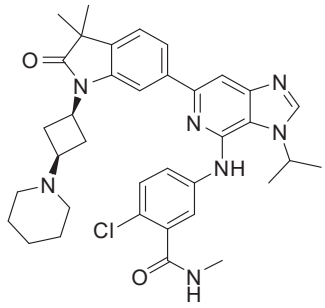
farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é:

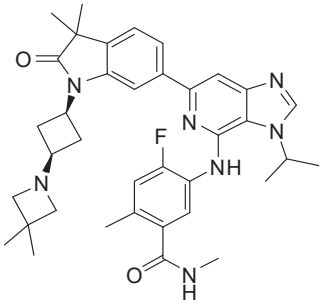
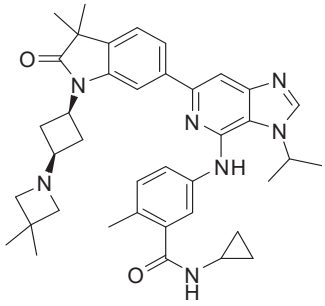
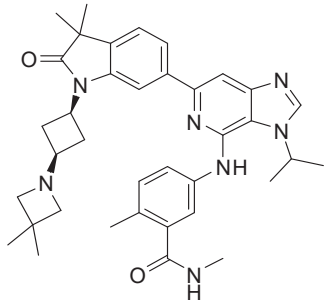
 .

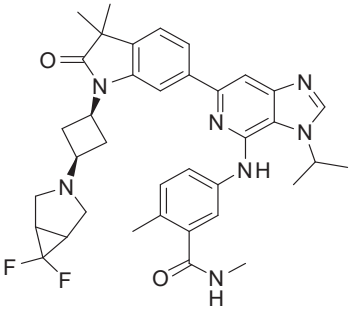
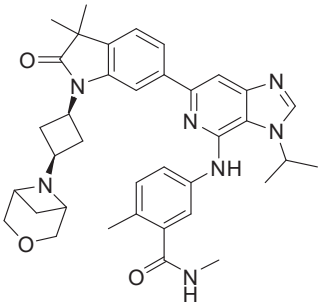
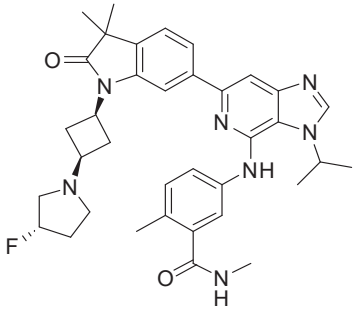
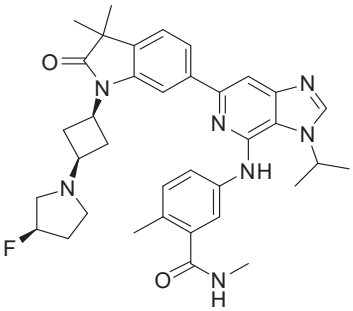
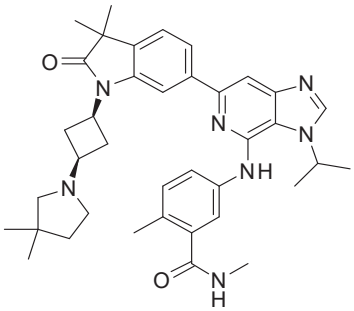
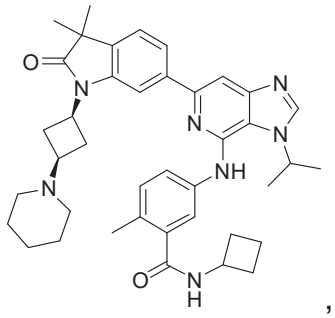
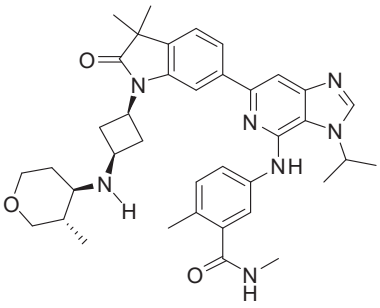
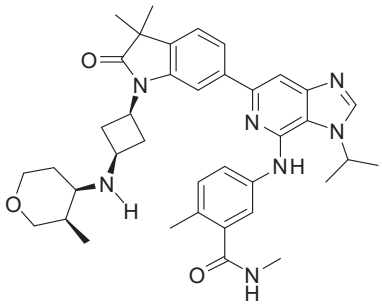
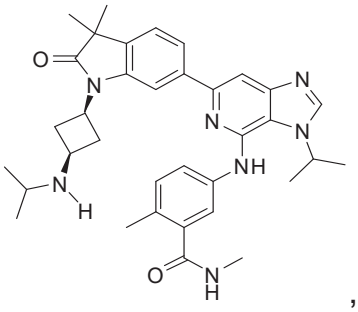
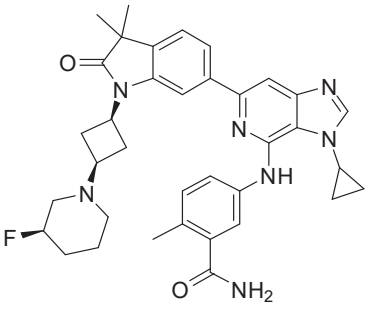
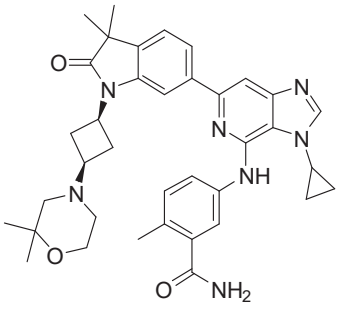
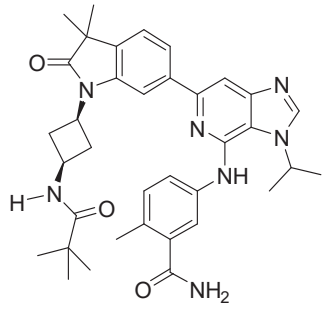
115. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

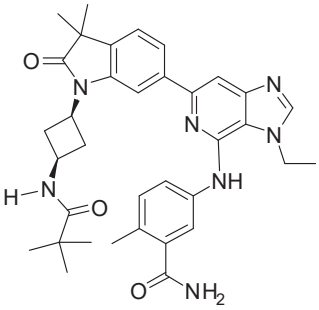
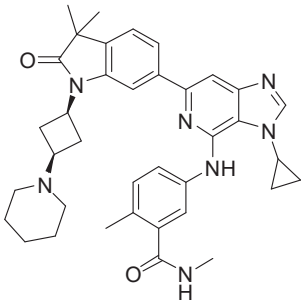
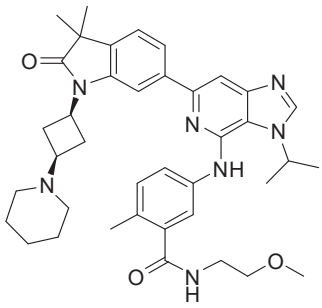
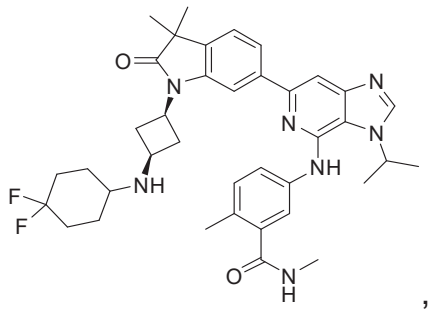
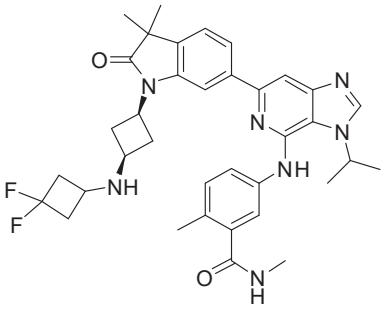
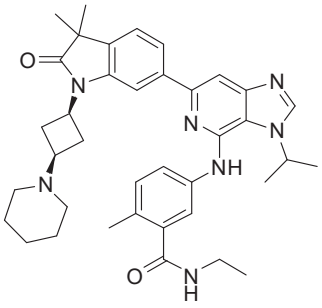
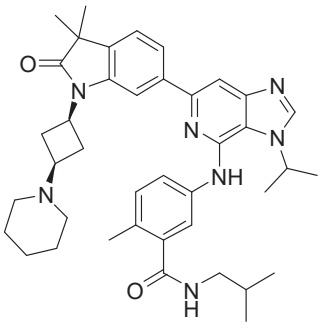
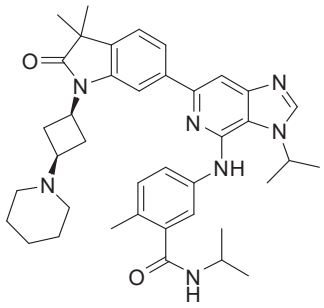
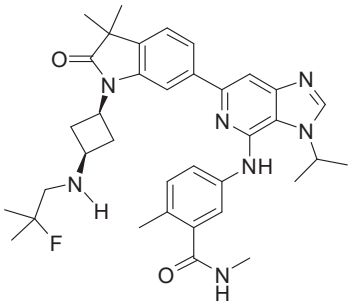
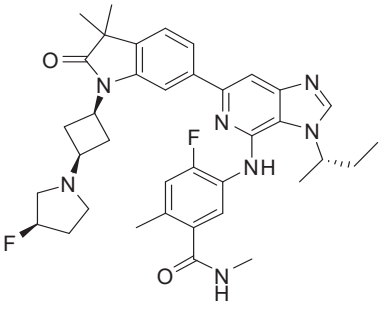
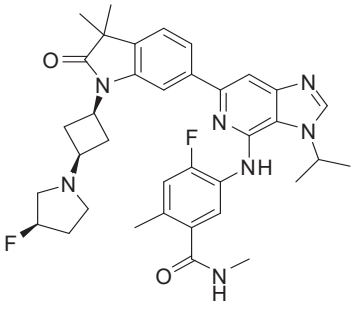
 ,  ,  ,

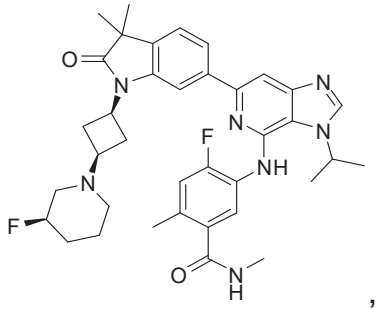
 ,  ,  ,

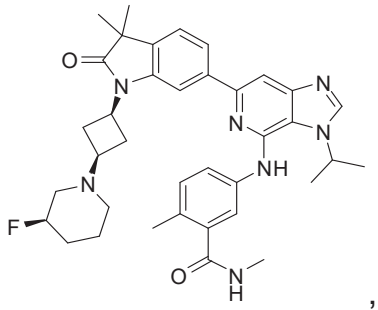
 ,  ,  ,

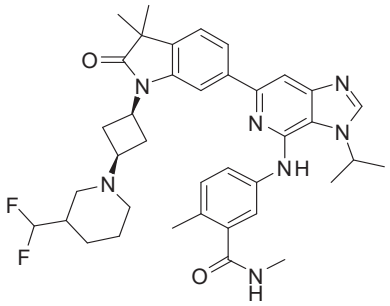
 ,  ,  ,

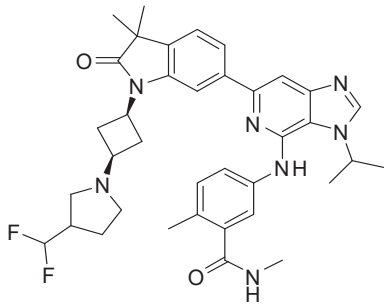

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

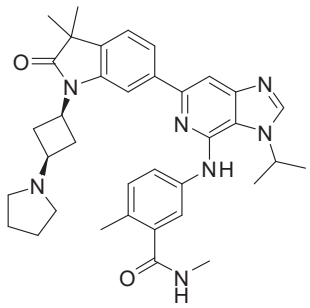

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

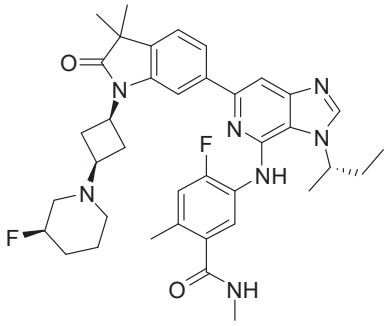

,

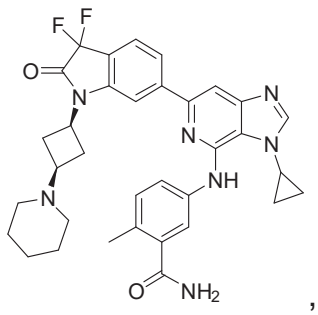

,

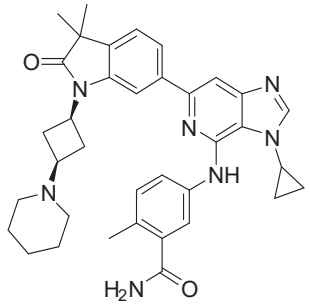

,

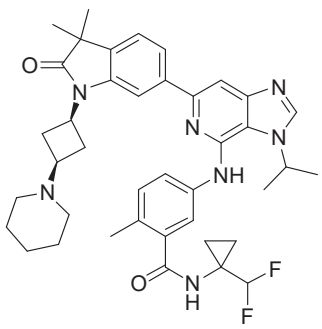

,

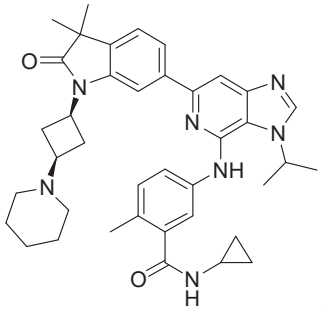

,

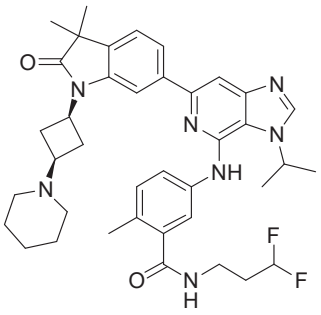
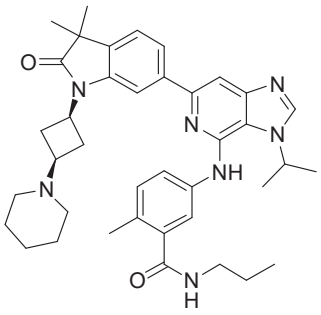
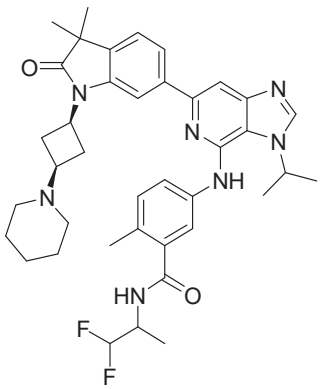
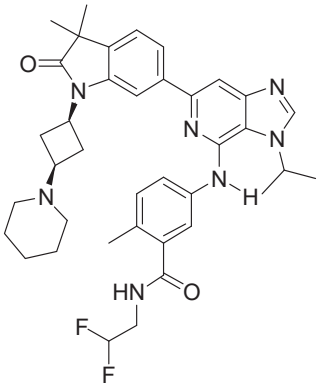
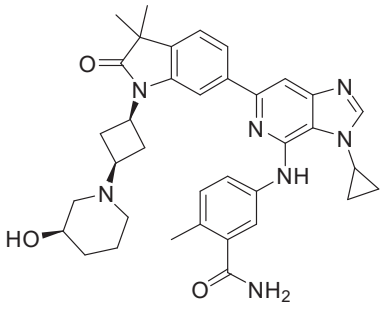
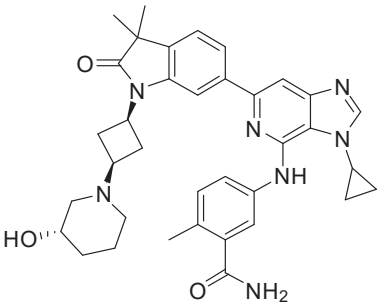
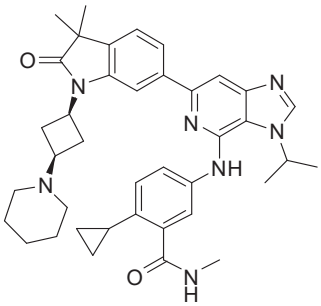
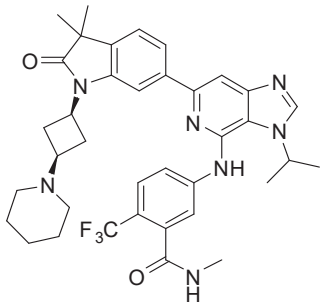
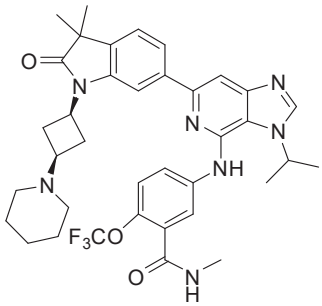
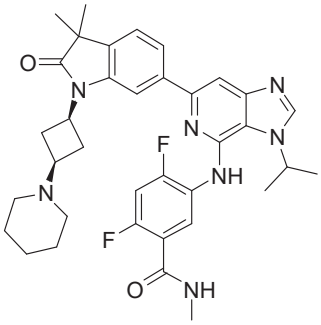
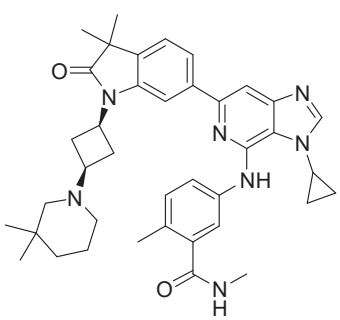
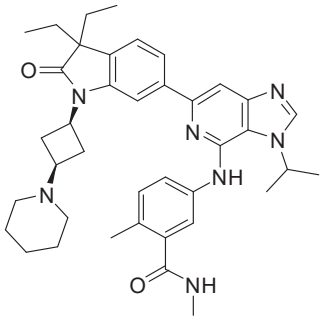

,

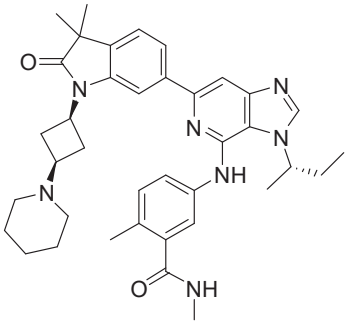
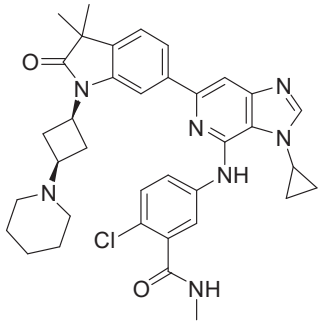
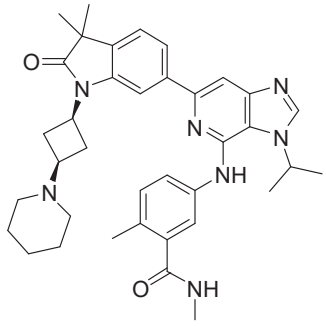
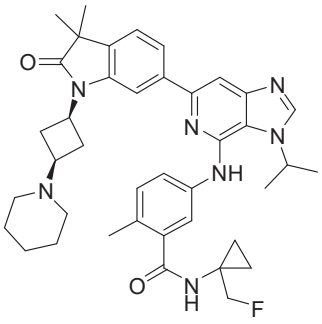
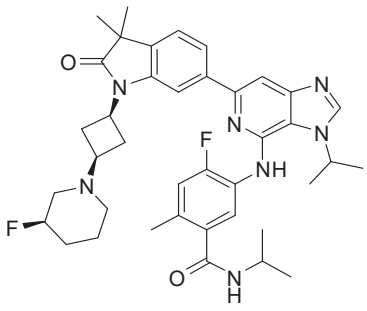
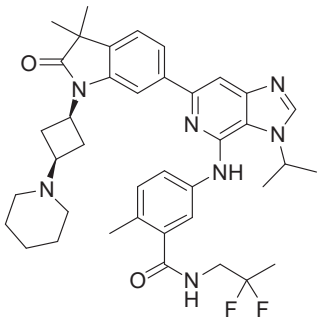
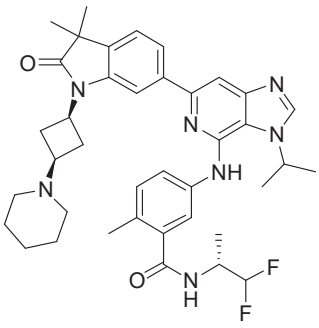
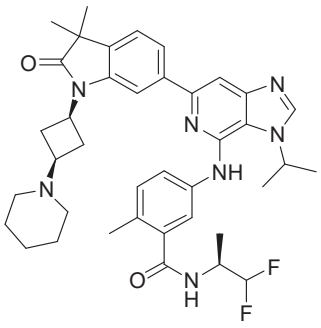
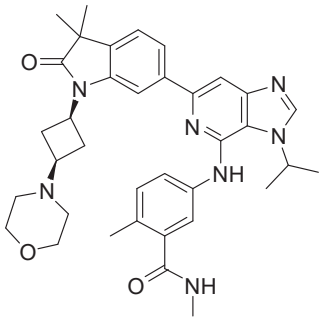
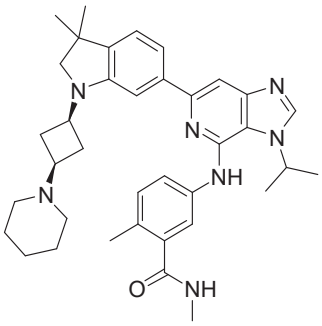
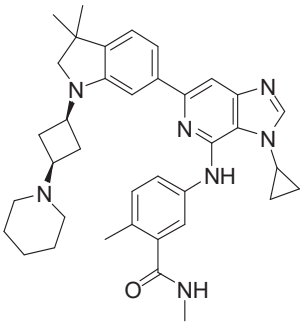
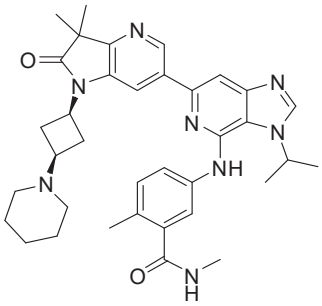
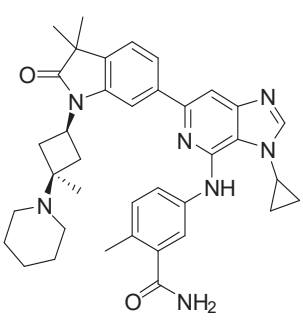
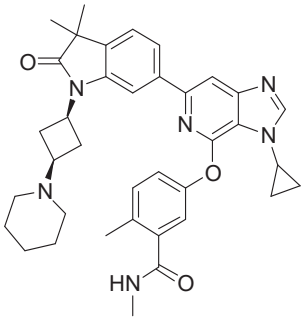
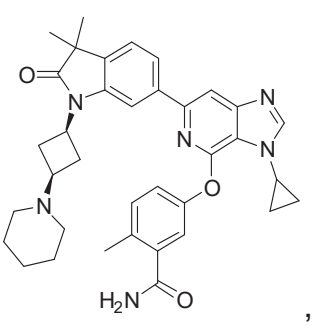

,

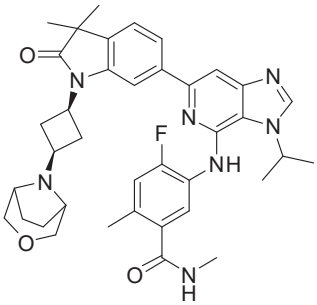
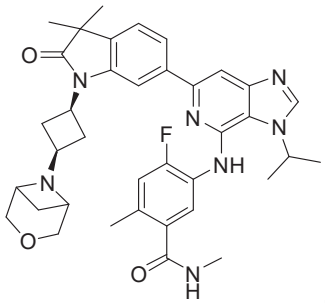
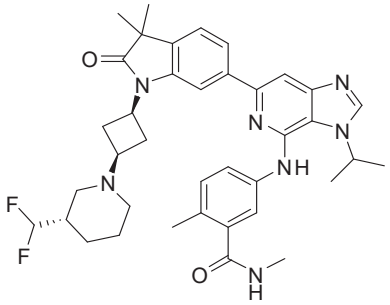
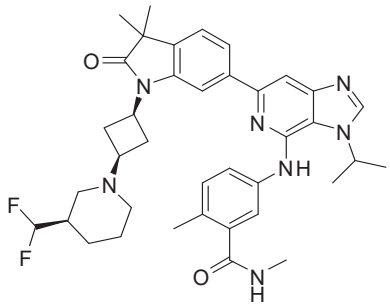
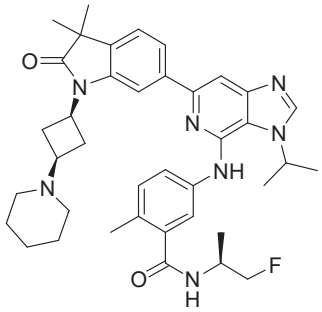
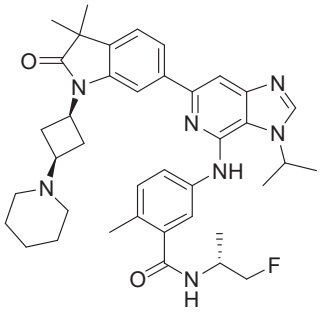
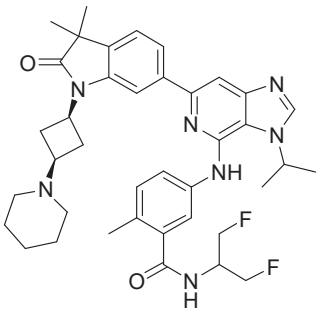
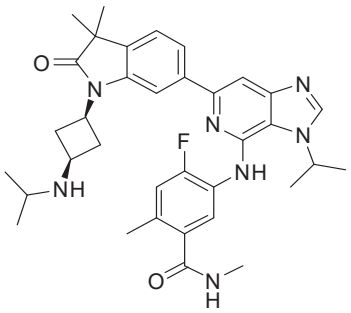
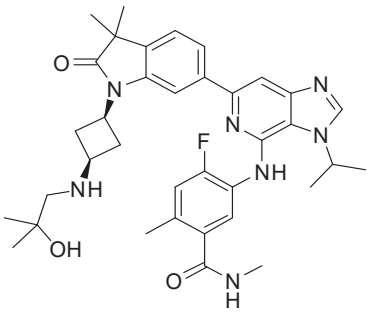
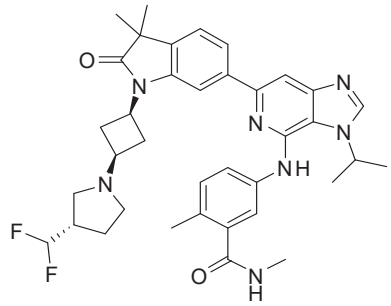
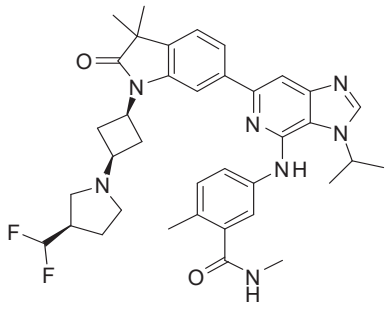
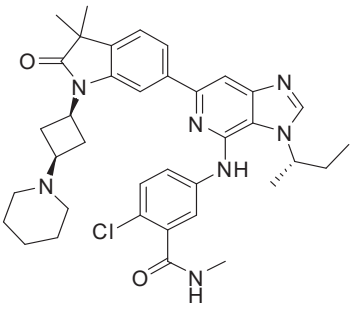

,

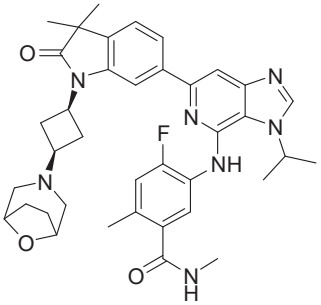
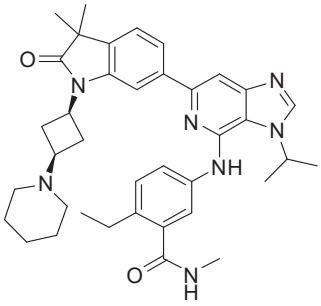
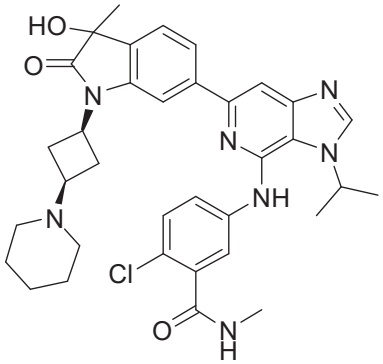
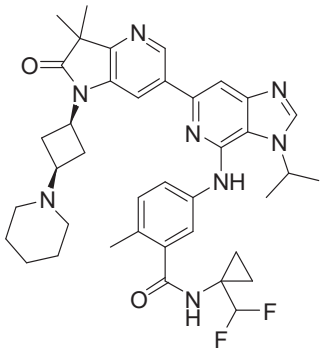
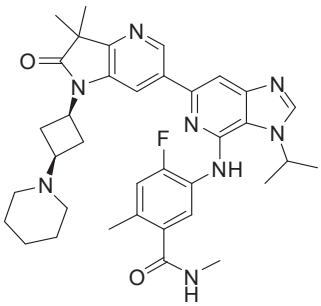
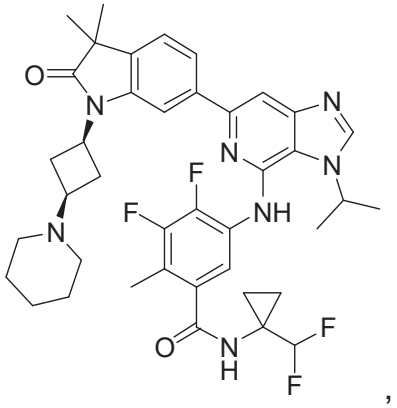
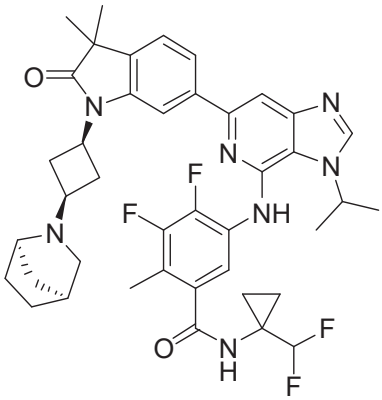
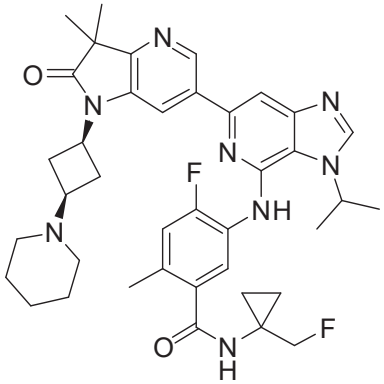

,

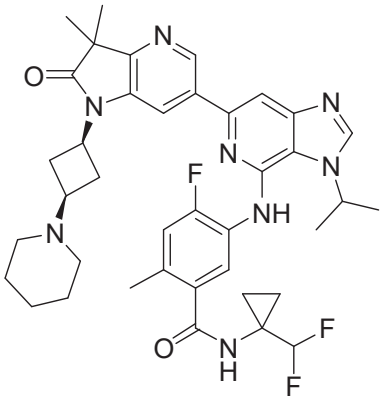

,

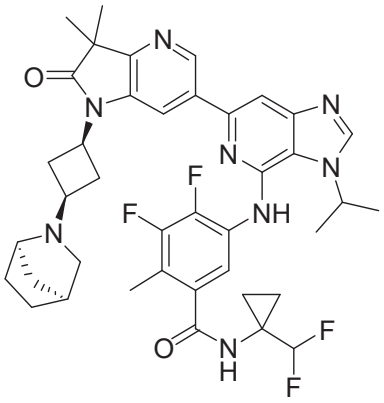

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

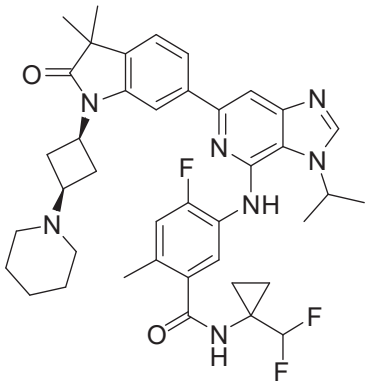

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

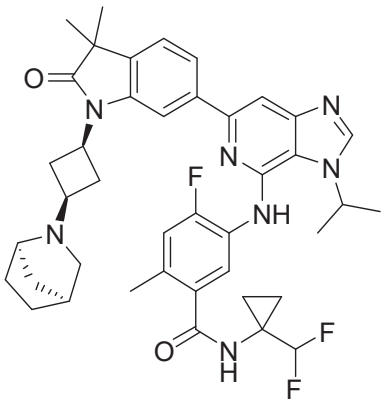

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,


,

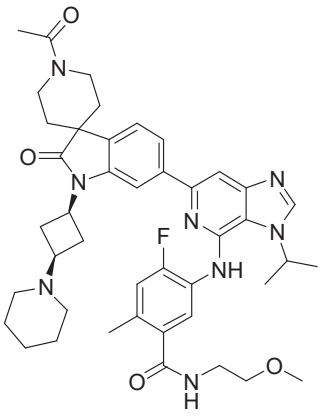
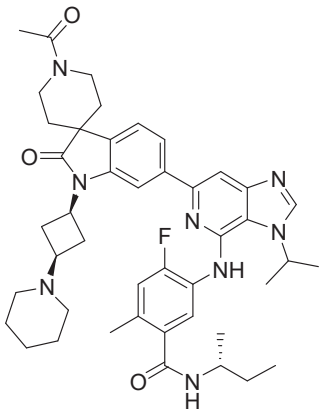
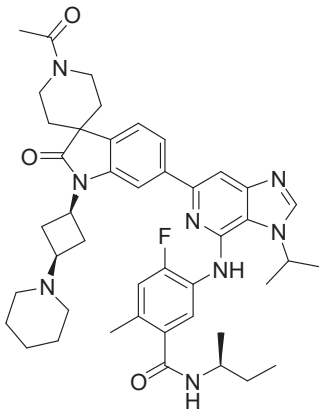
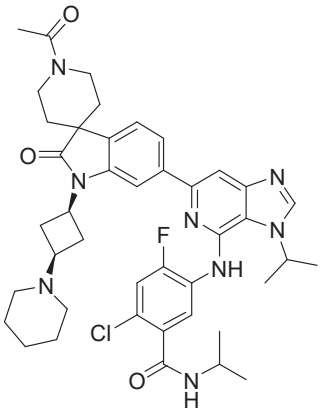
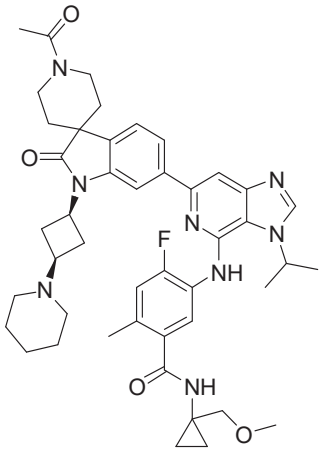
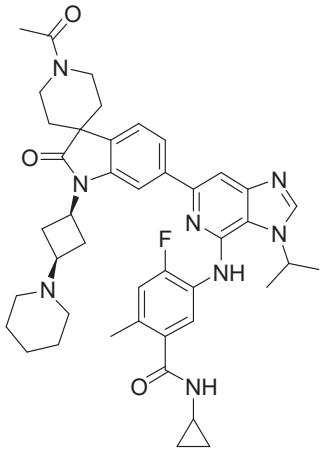
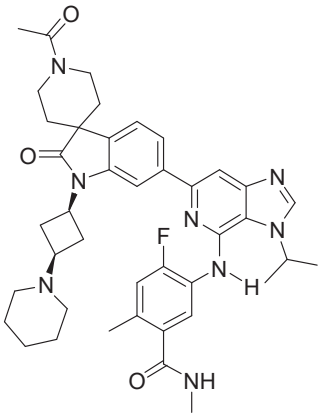
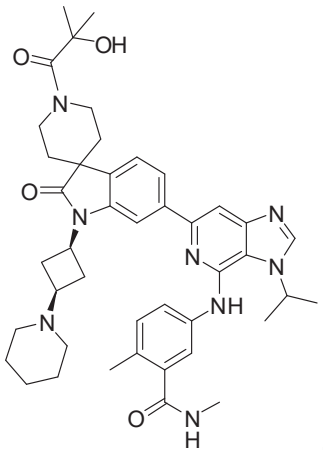
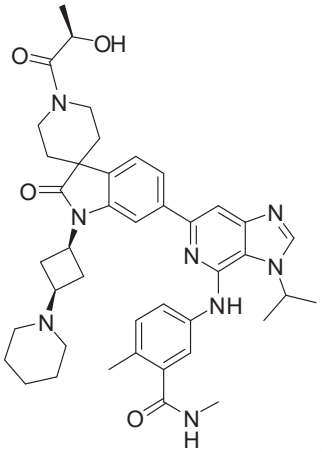

,

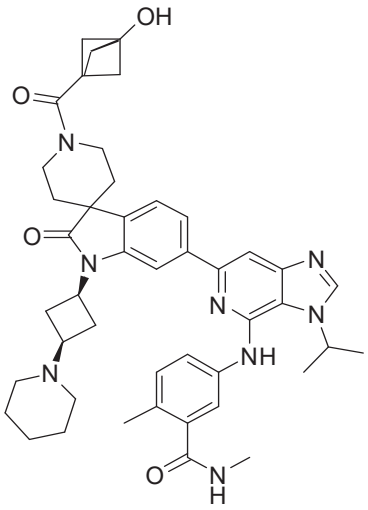
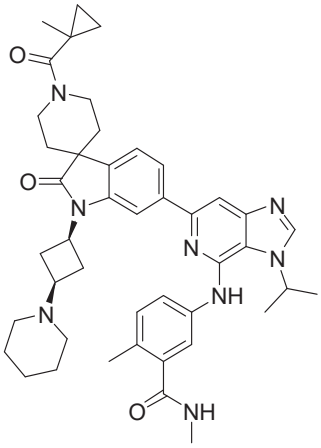
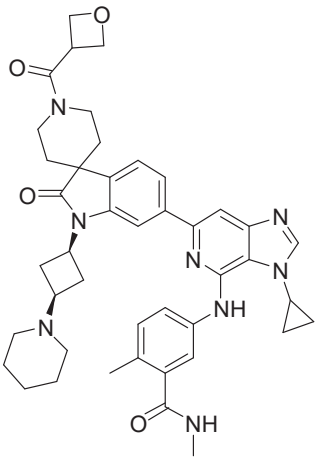
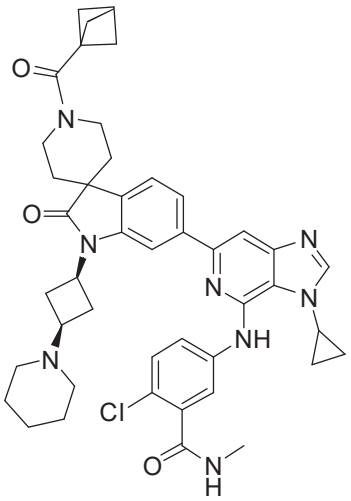
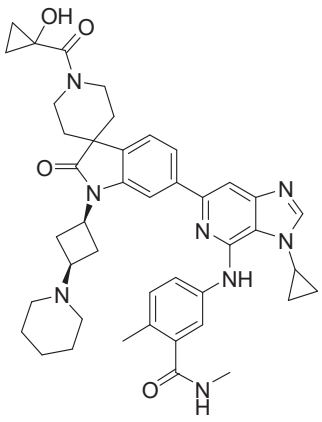
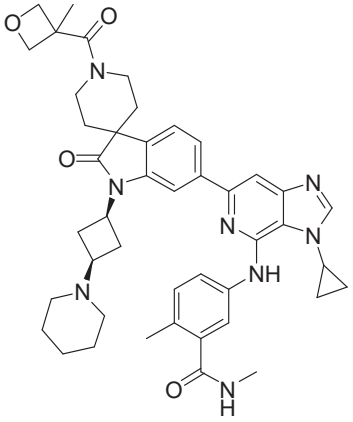
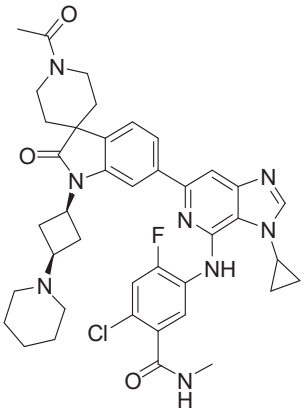
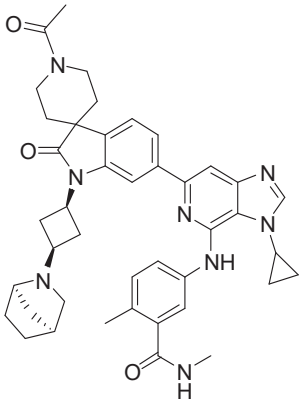
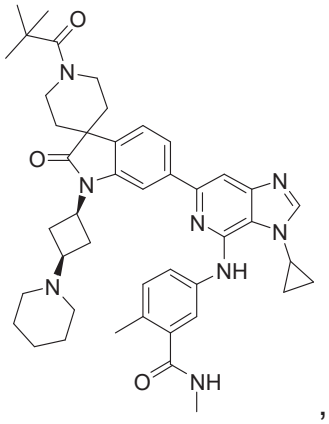

,

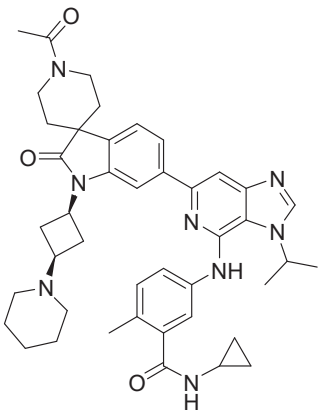
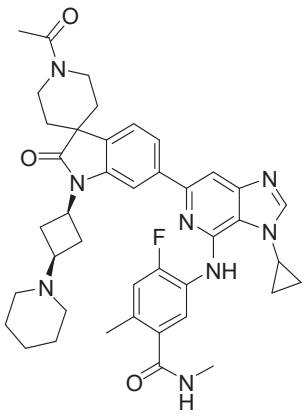
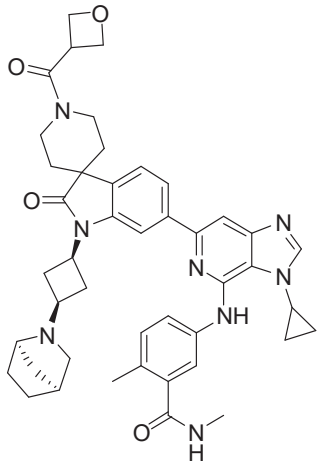
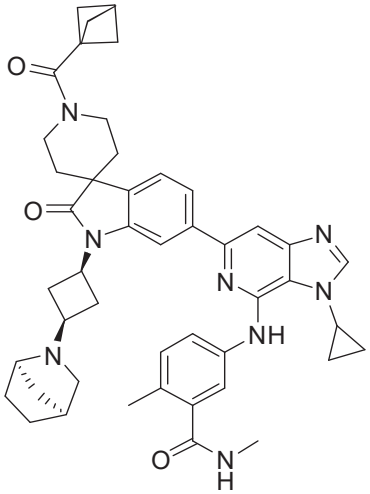
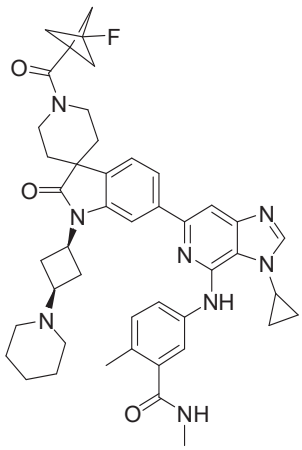
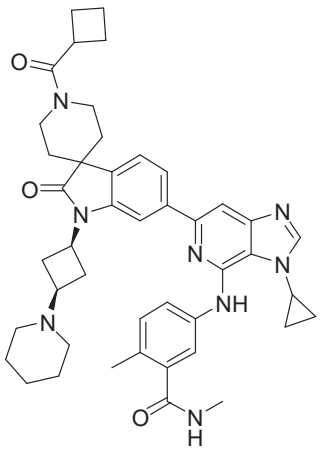
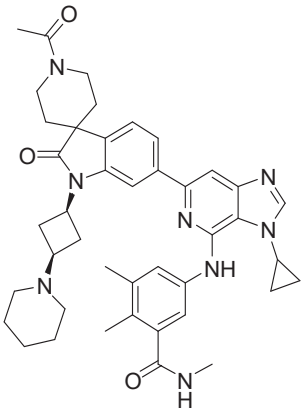
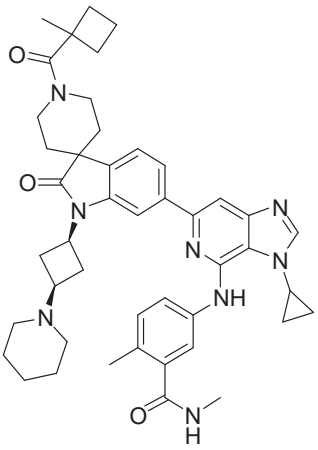
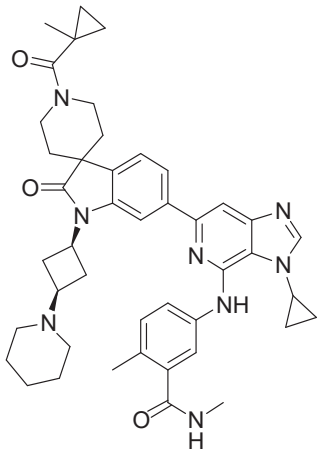

e ,

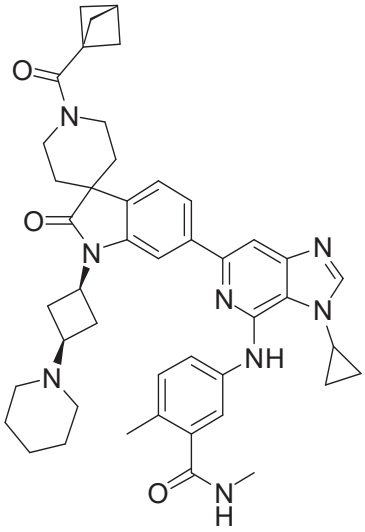
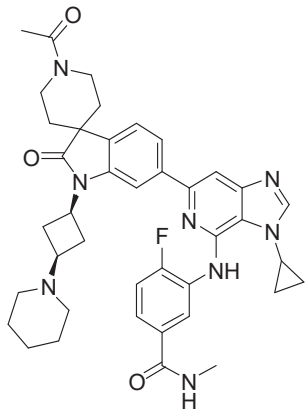
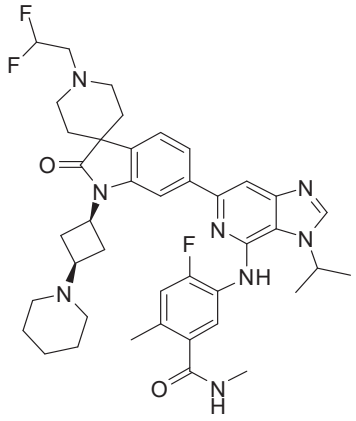
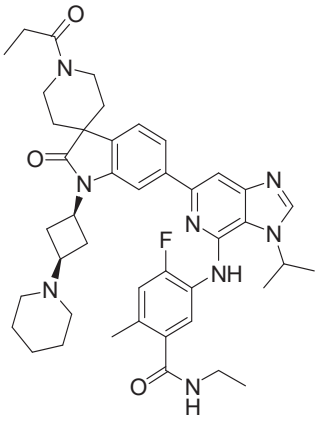
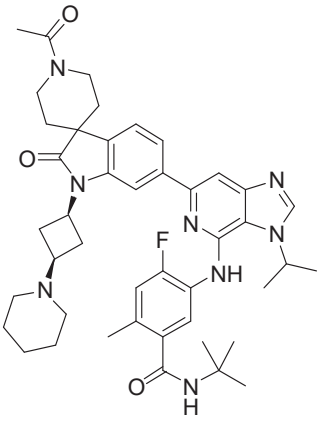
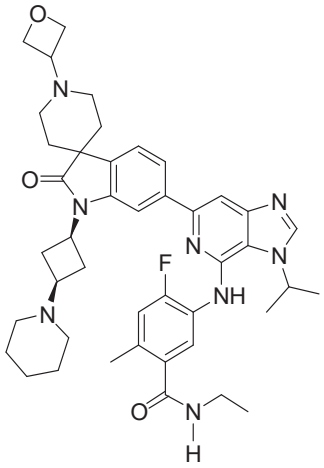
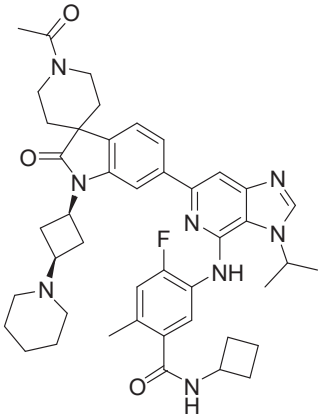
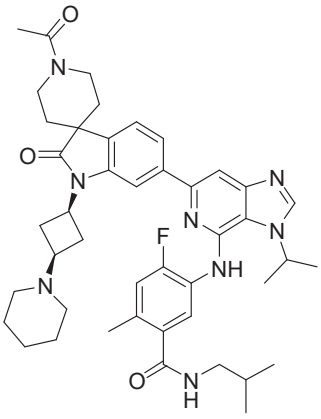
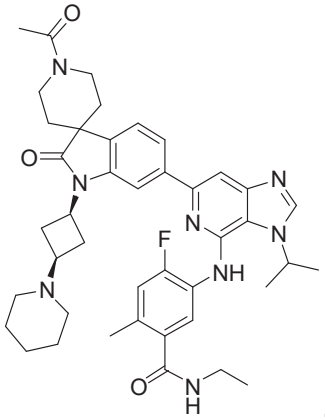
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

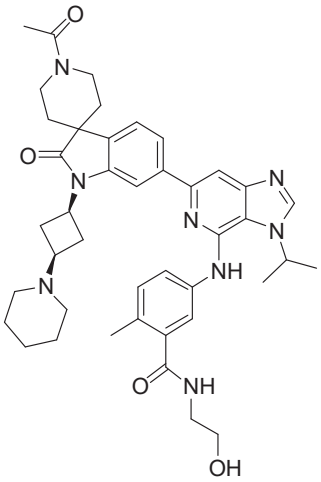
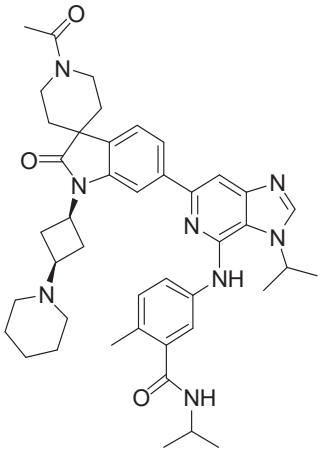
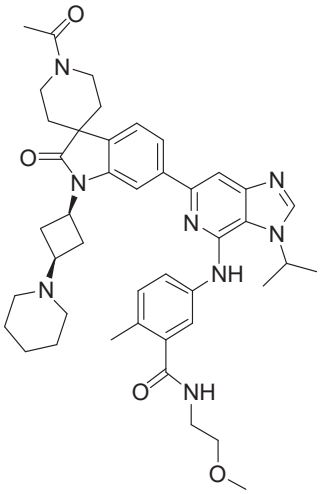
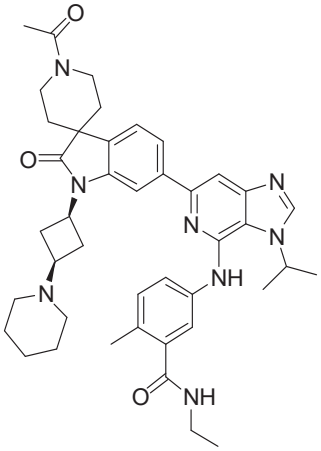
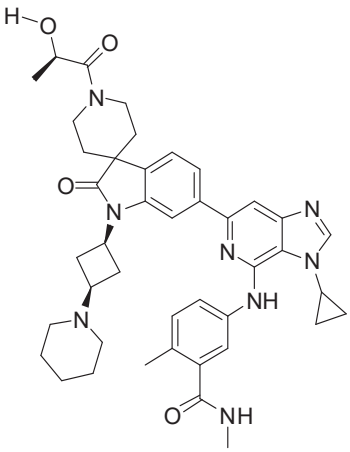
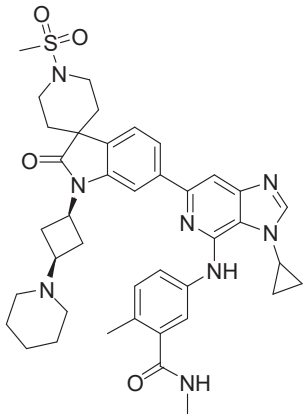
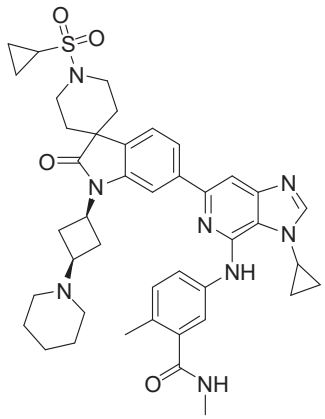
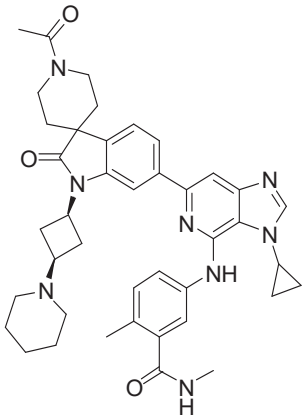
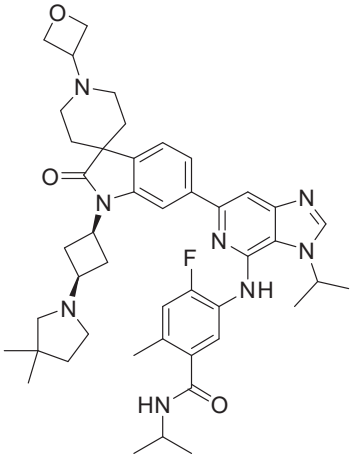
116. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

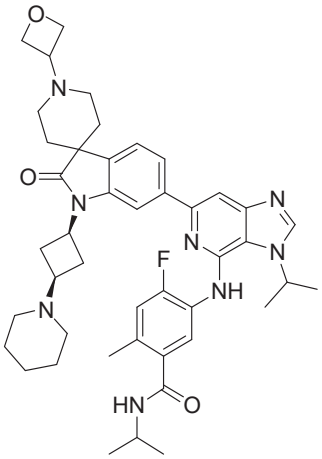
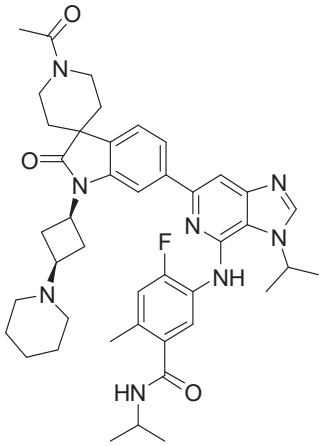
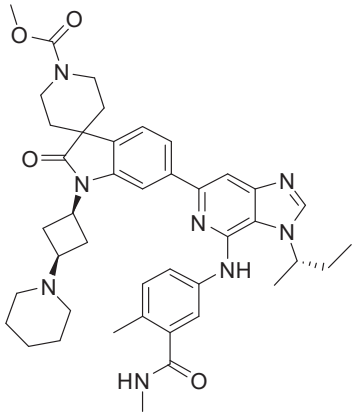
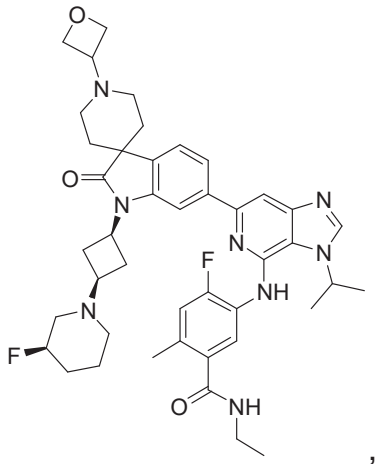
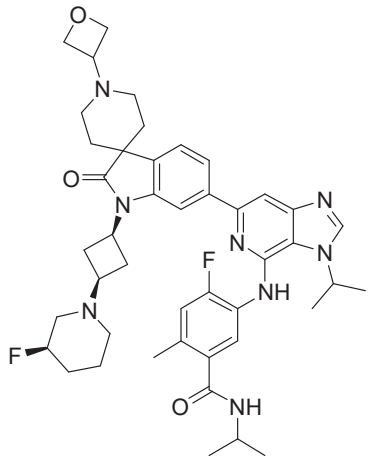
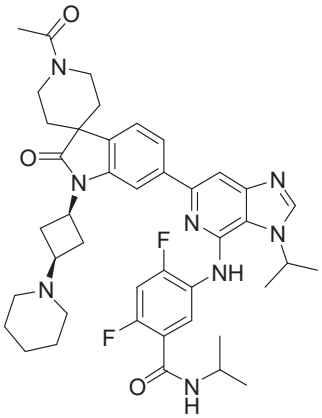

,

,

,

,

,

,

,

,

,

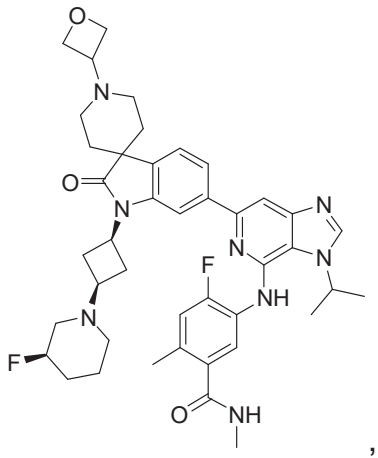

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

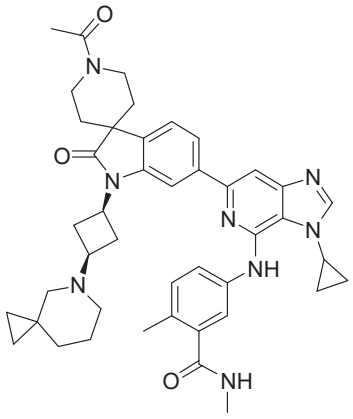

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

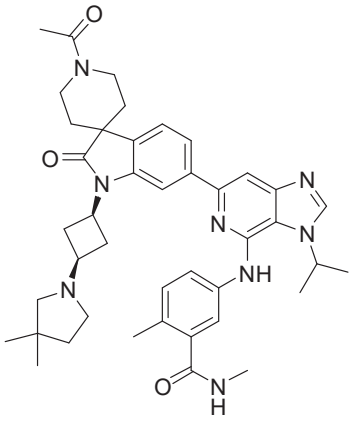

,

,

,

,

,

,



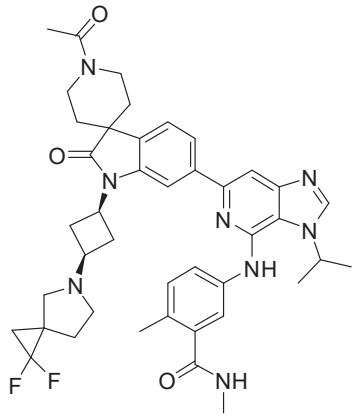
,



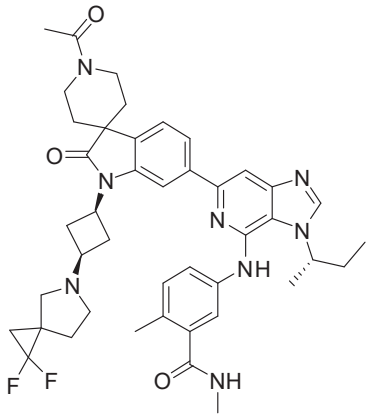
,



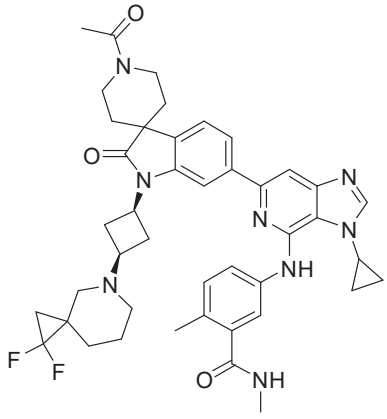
,



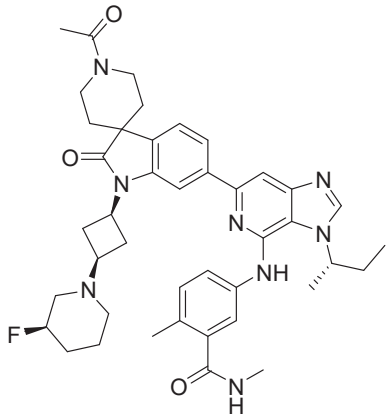
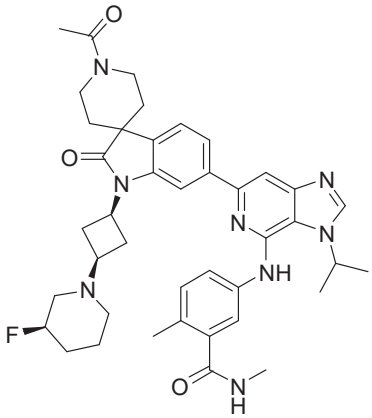
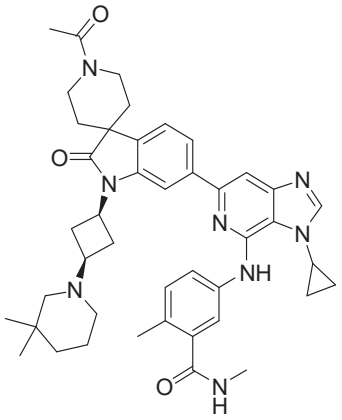
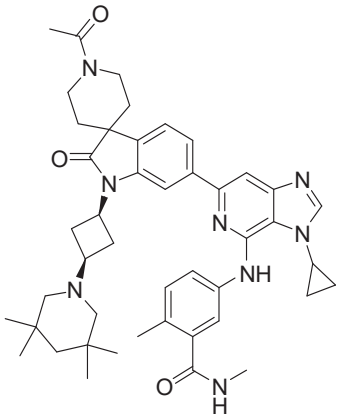
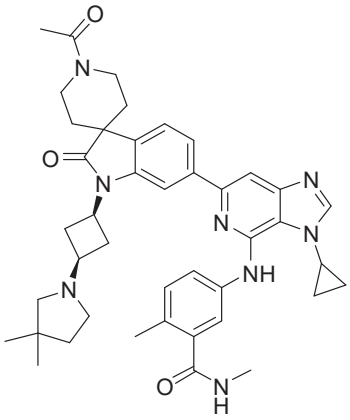
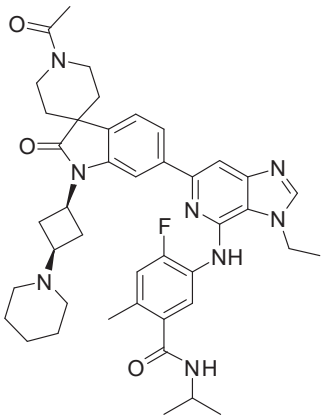
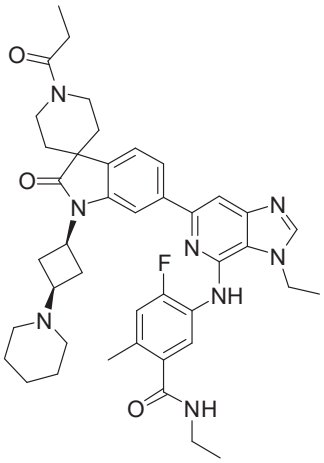
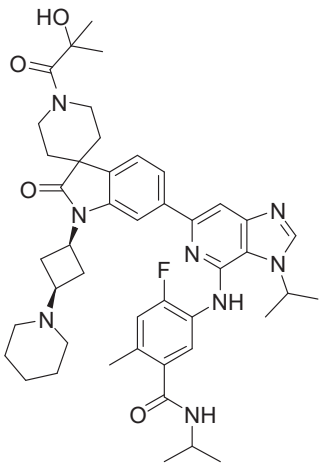
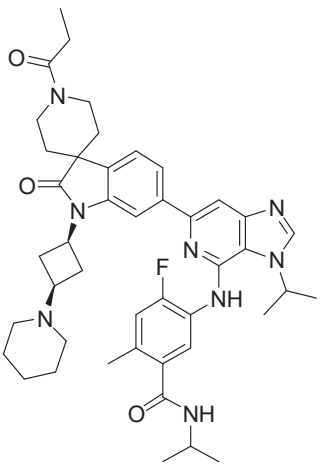
,

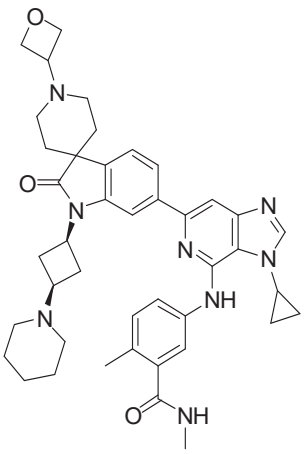
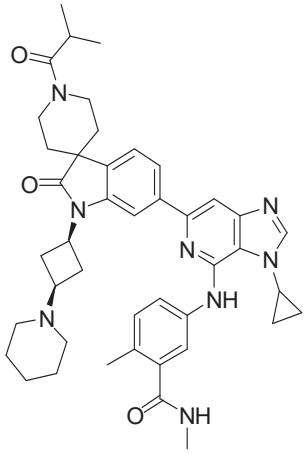
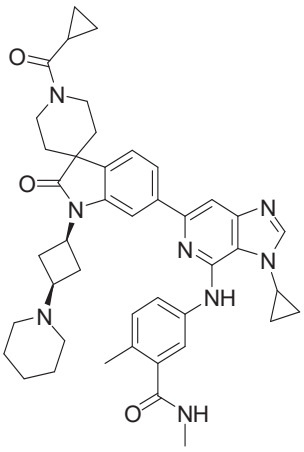
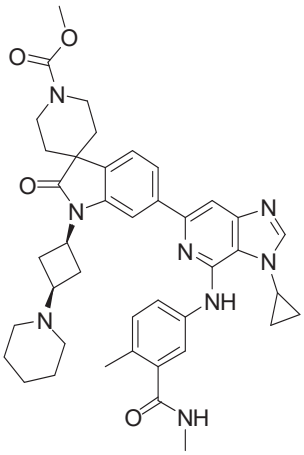
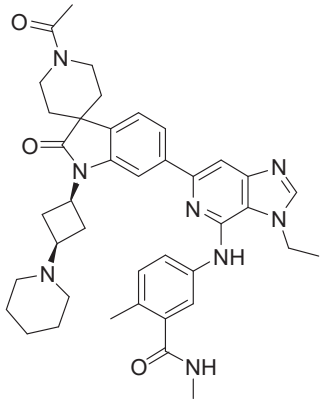
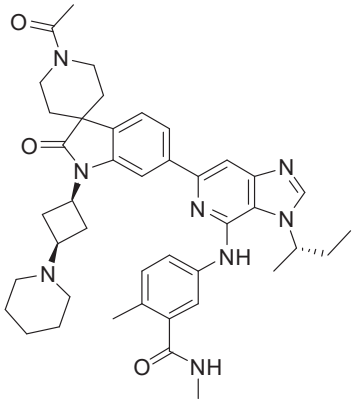
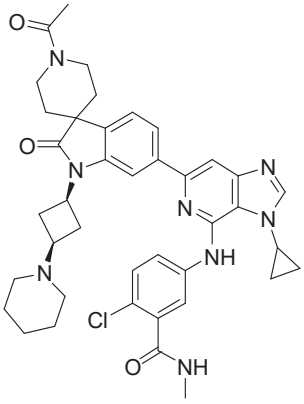
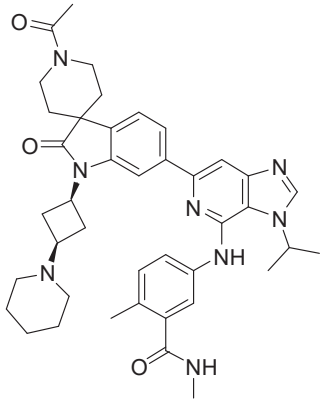
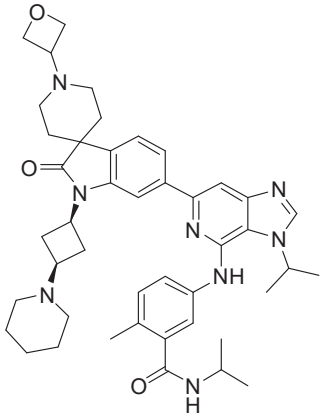


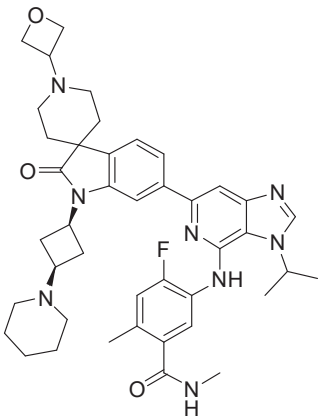
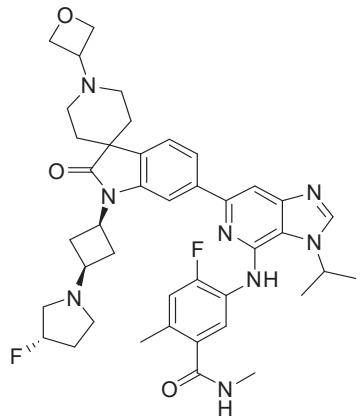
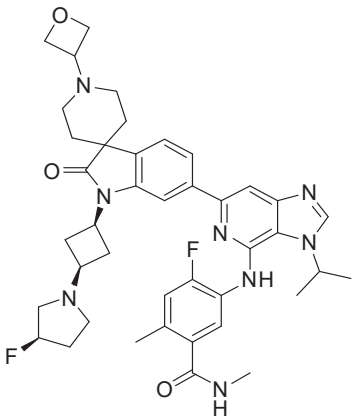
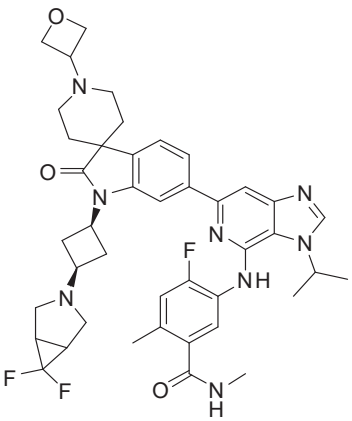
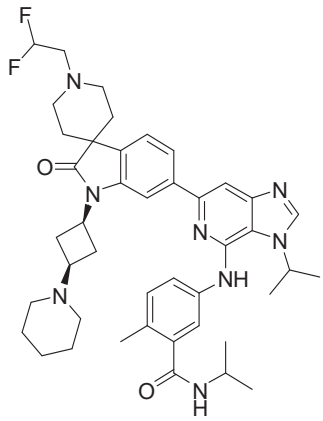
,



,

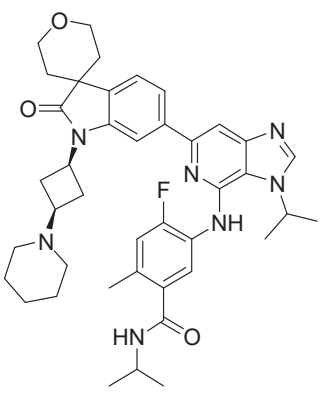
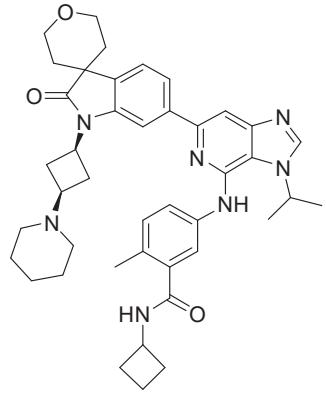
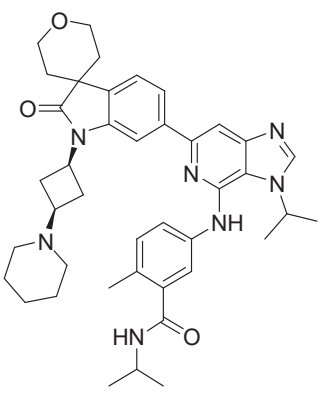

,

,

,

,

,

,

,

,

,

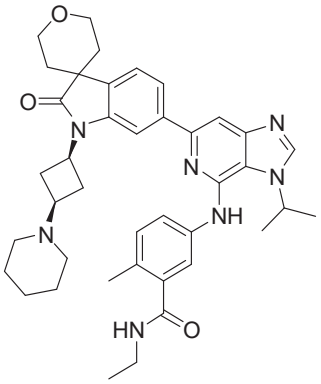
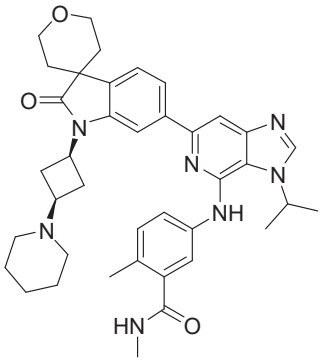
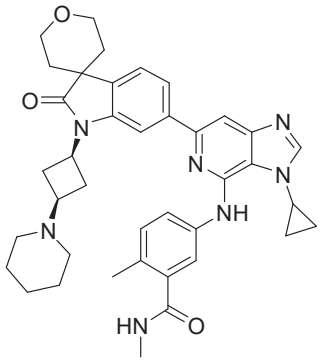
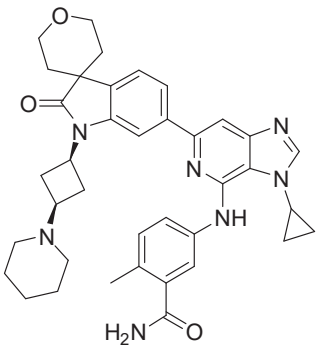
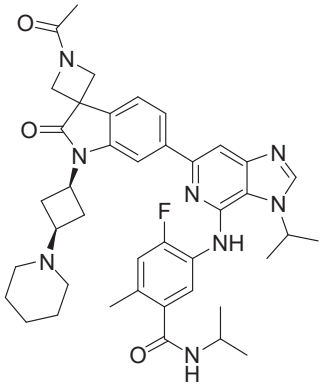
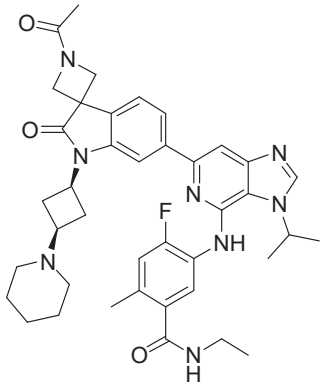
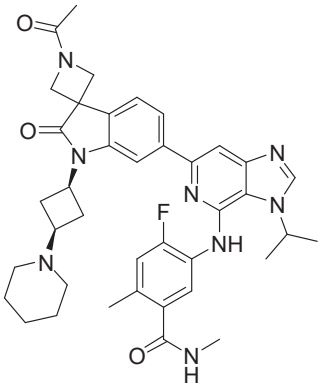
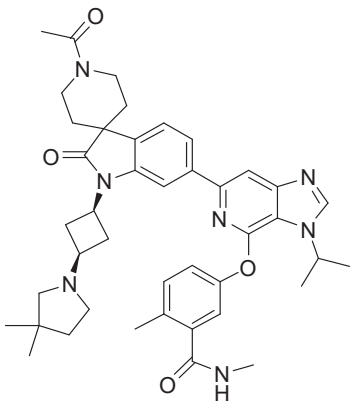
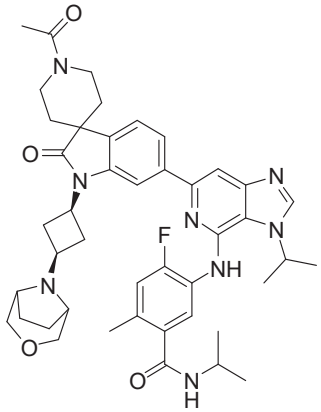
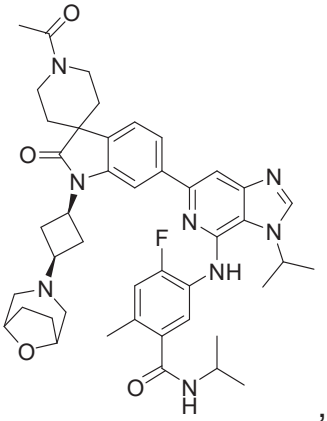
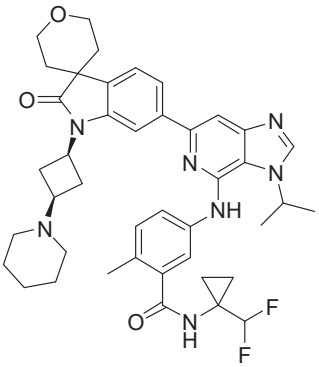
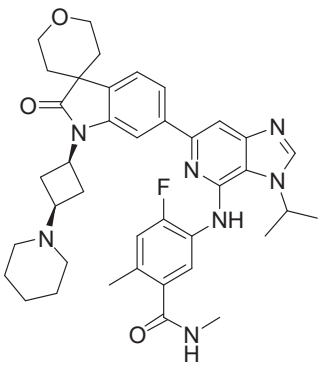

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

e

,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

117. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

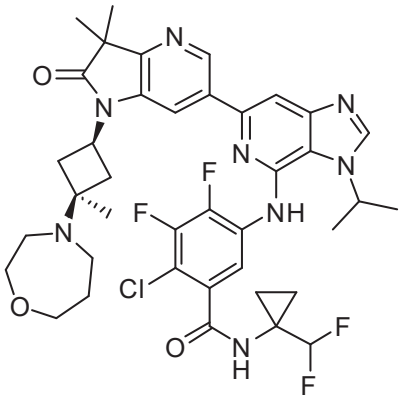
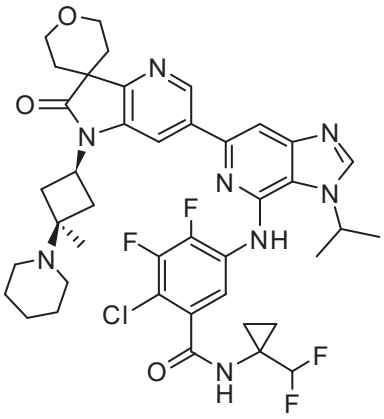
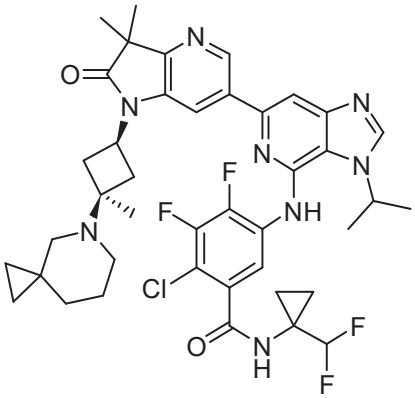
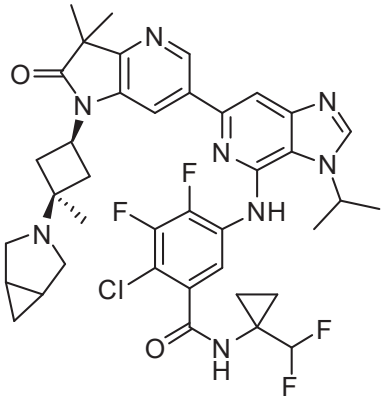
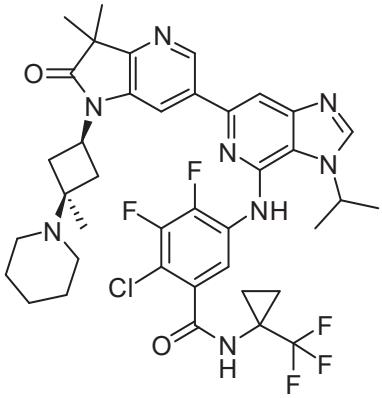
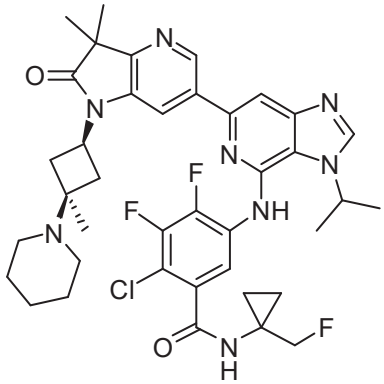
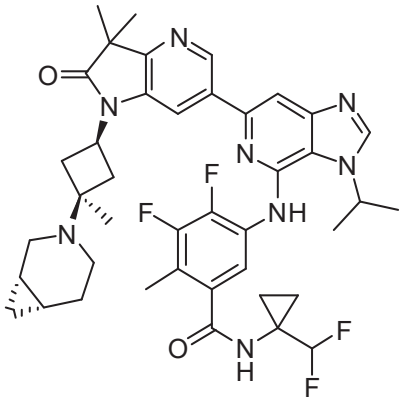
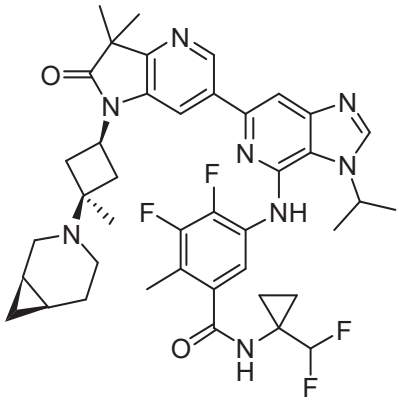

,

,

,

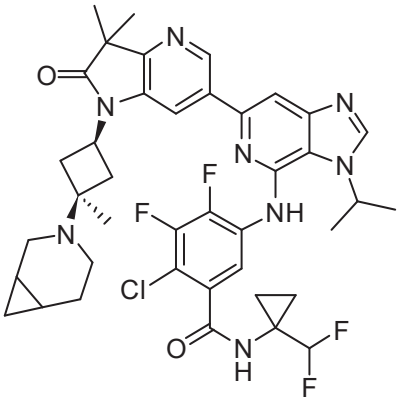
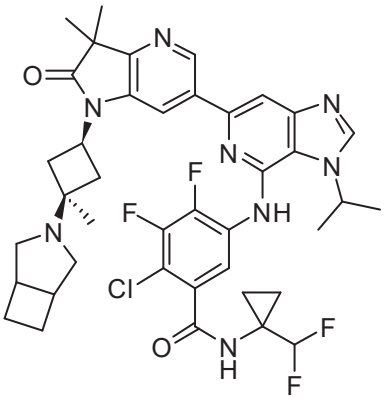
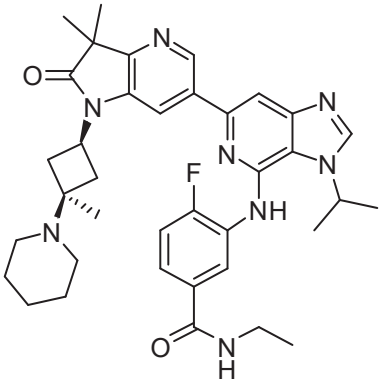
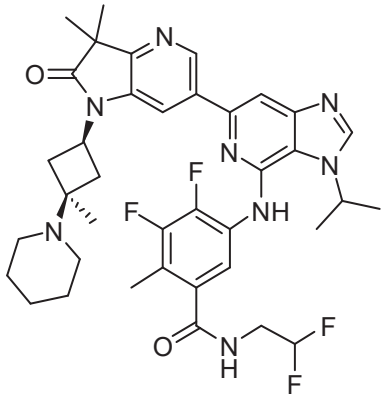
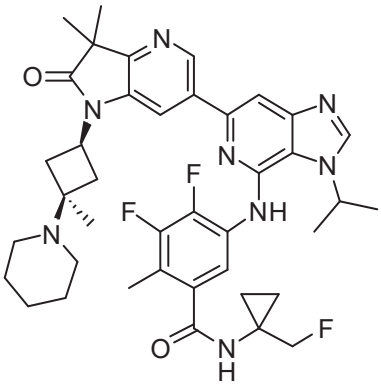
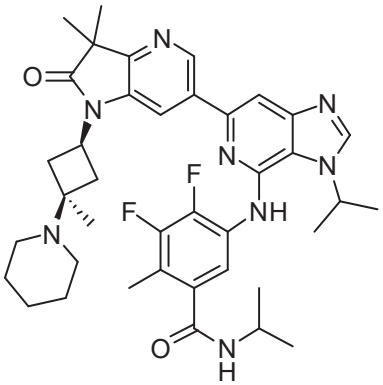
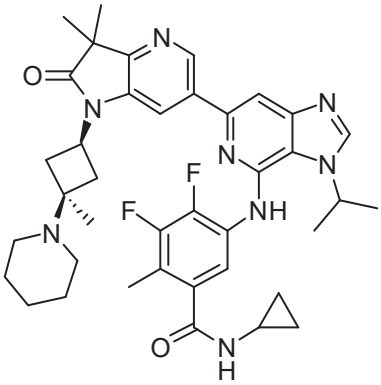
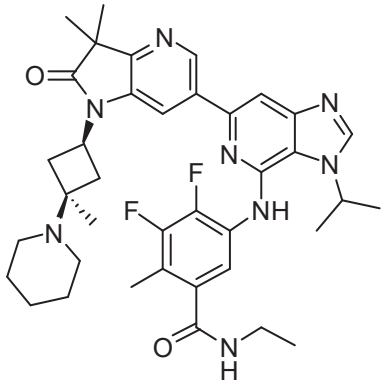

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

e

,

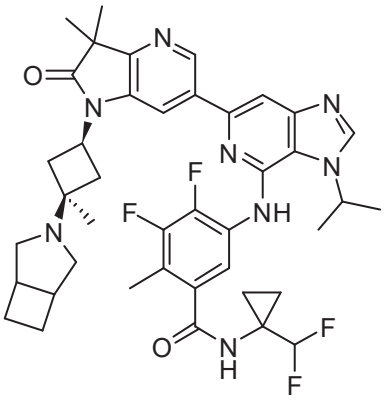
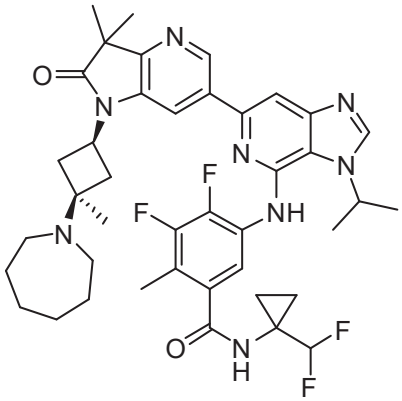
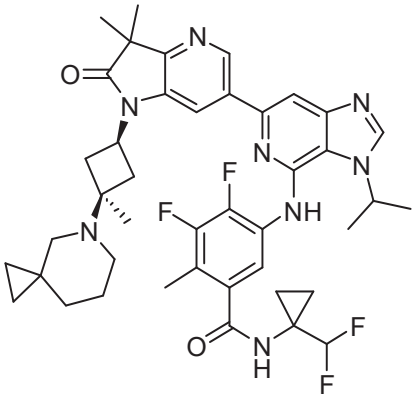
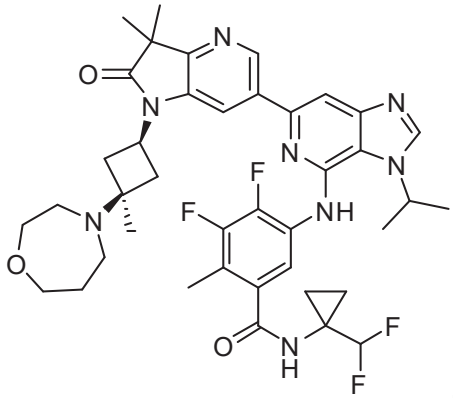
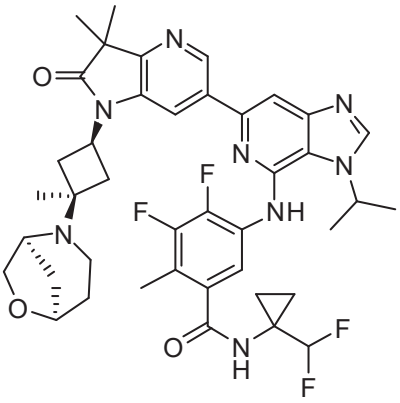
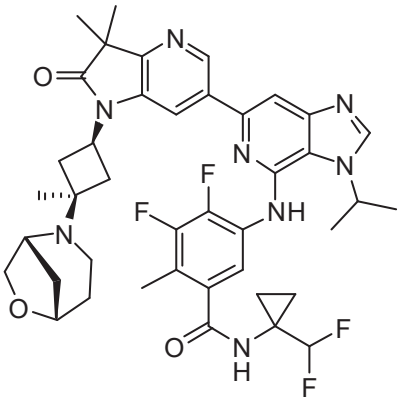
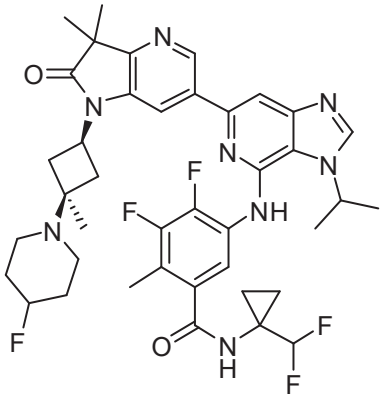
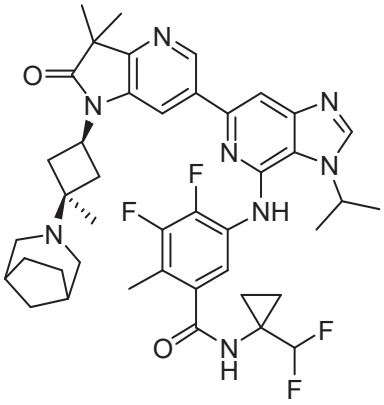
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

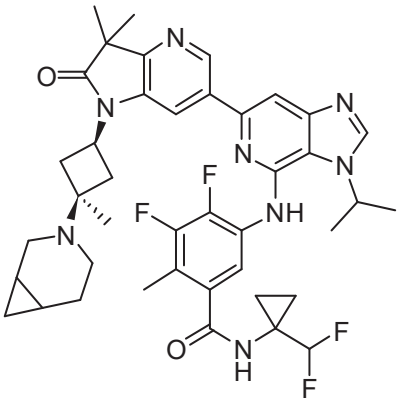
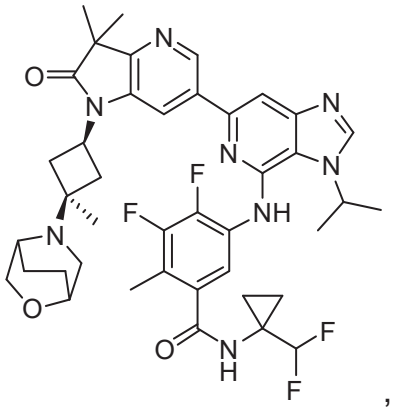
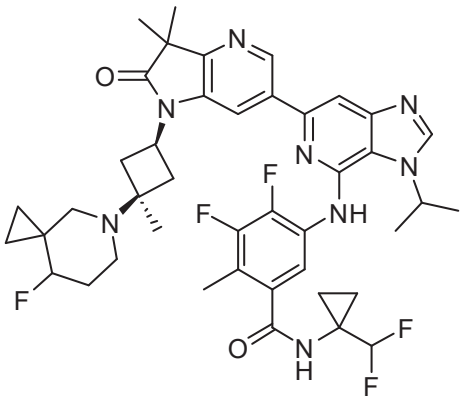
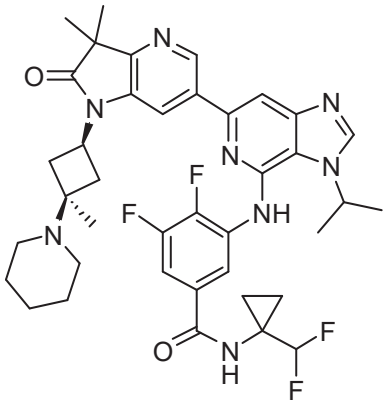
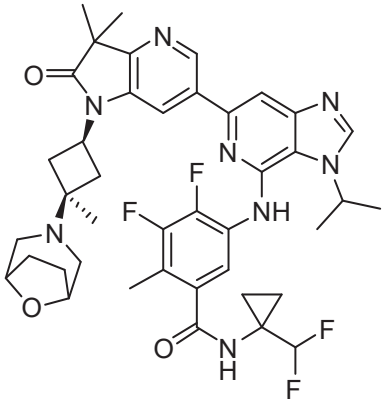
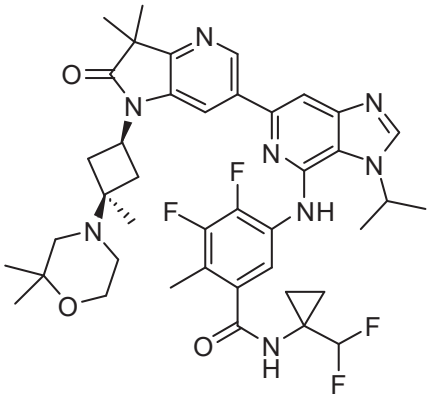
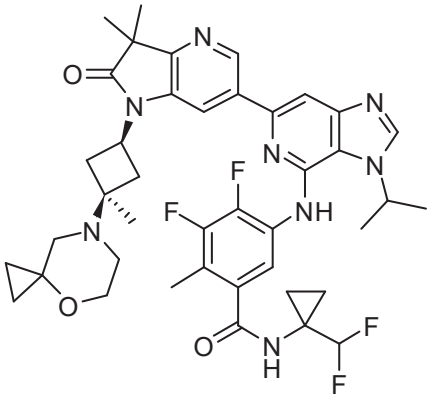
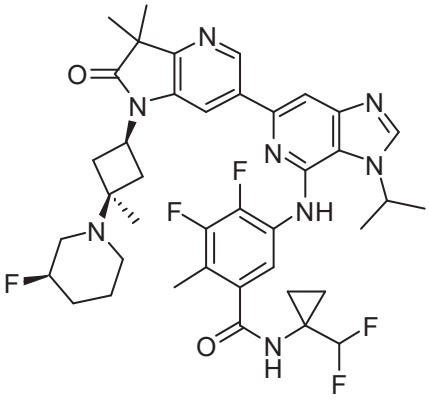
118. Composto, caracterizado pelo fato de que é

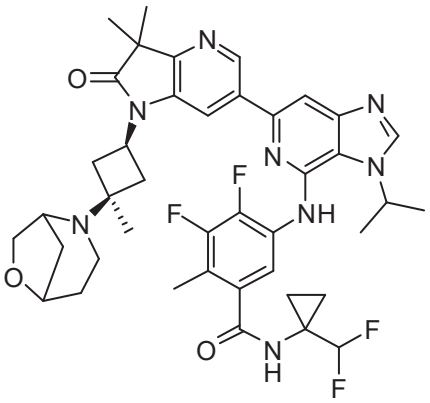
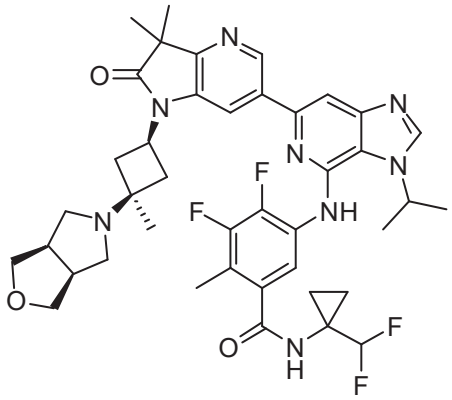
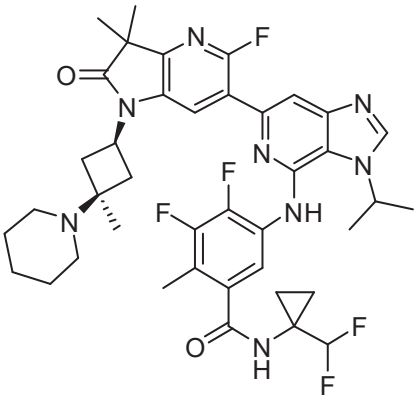
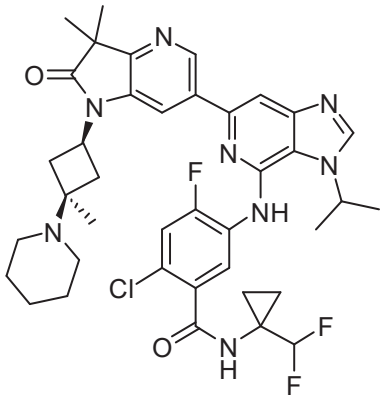
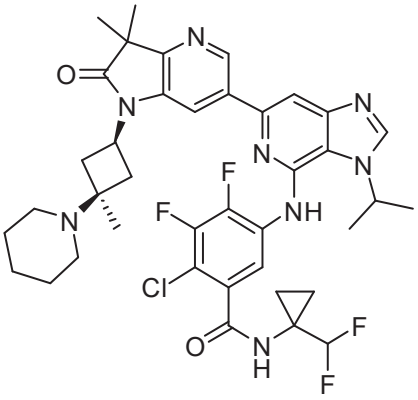
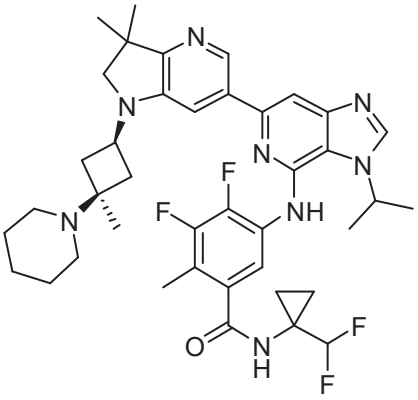
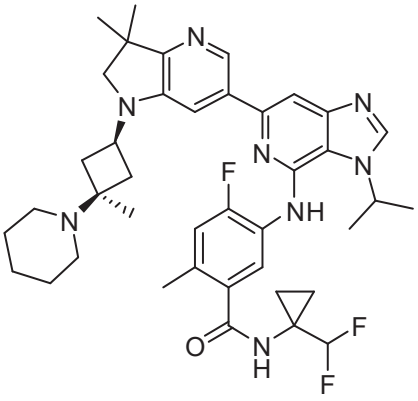
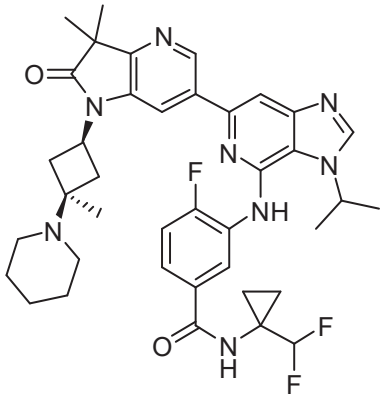
selecionado do grupo que consiste em:

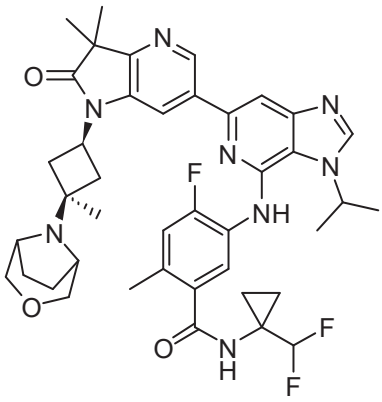
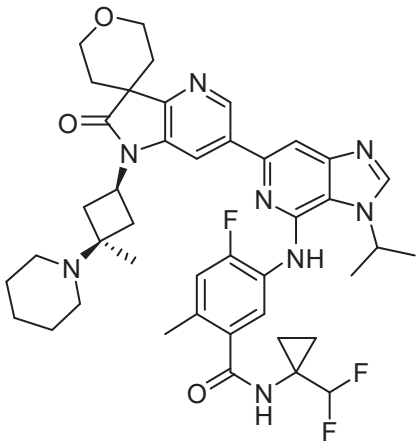
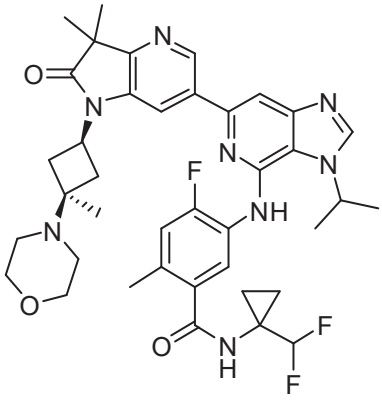
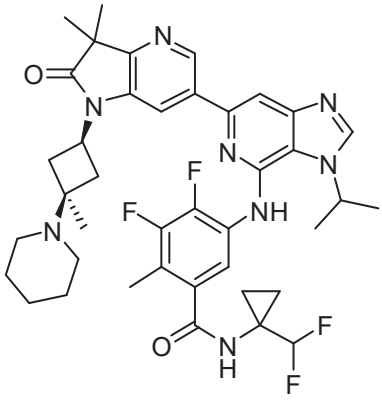
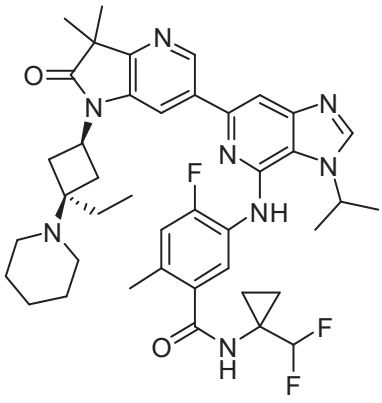
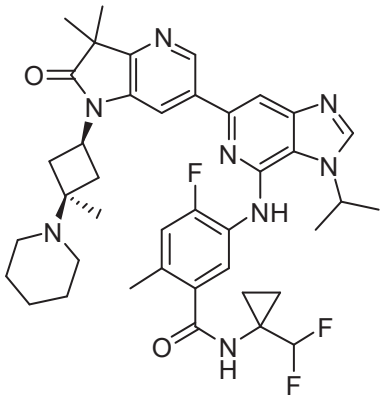
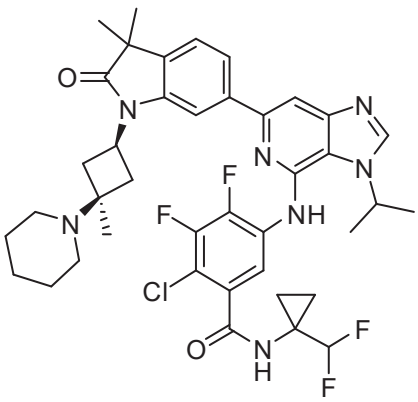
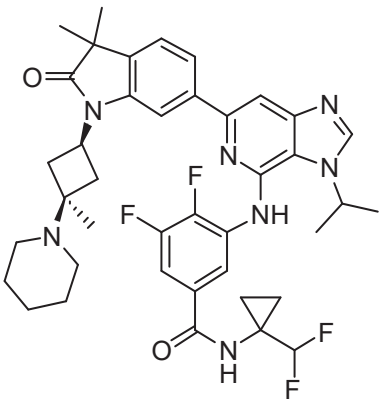

,

,

,

,

,

,

,

,

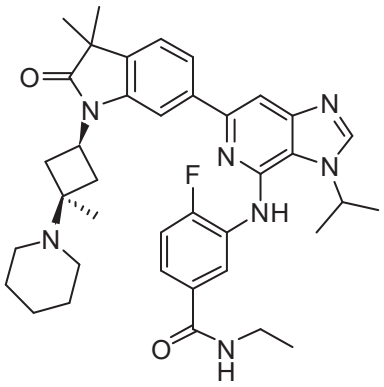
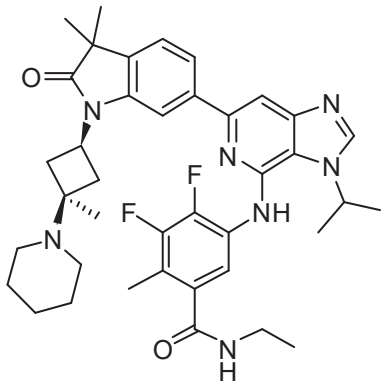
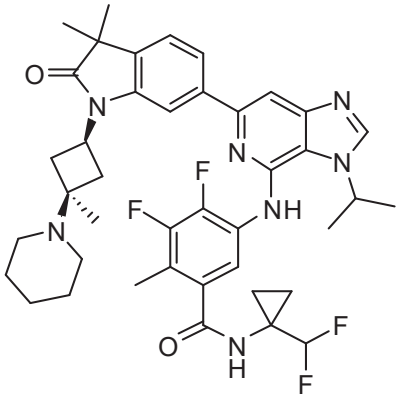
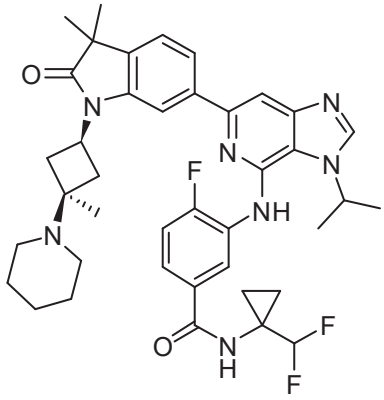
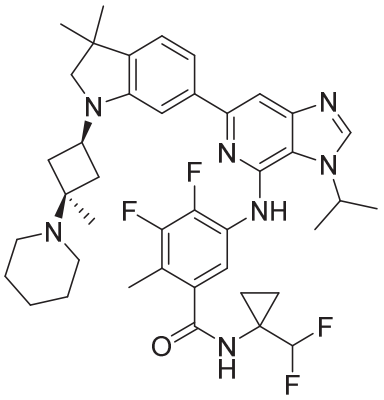
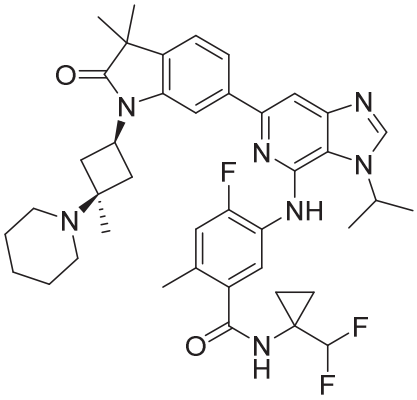
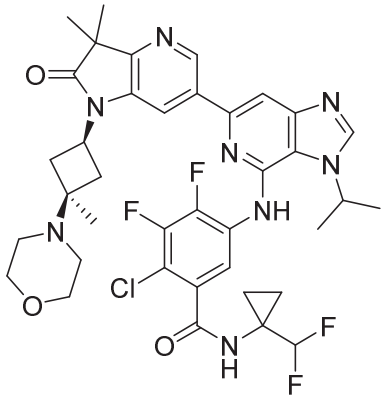

,

,

,

,

,

,

,

,

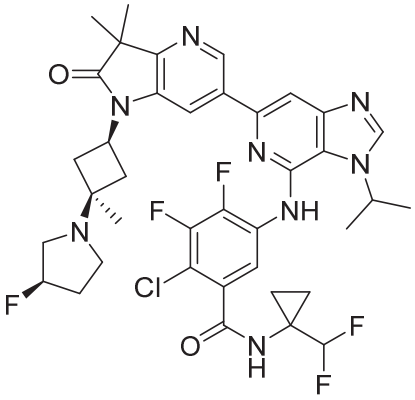
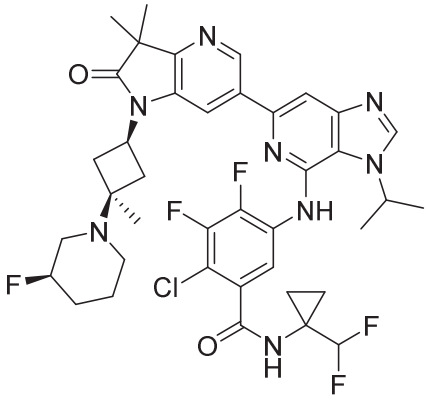
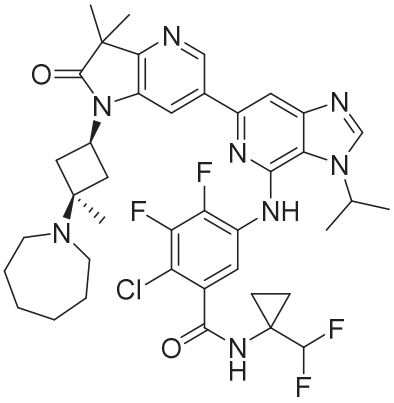
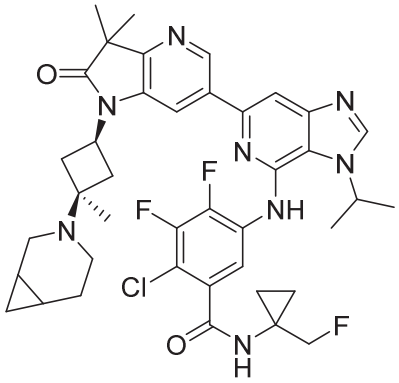

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

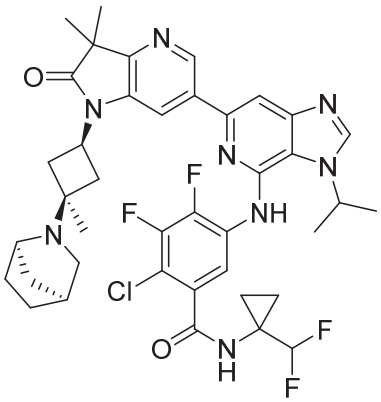
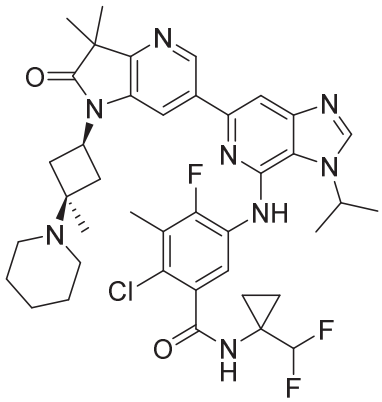

,

,

,

,

,

,

,

,

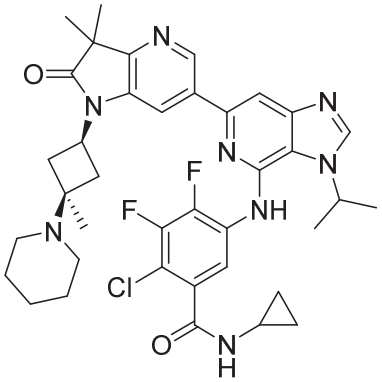
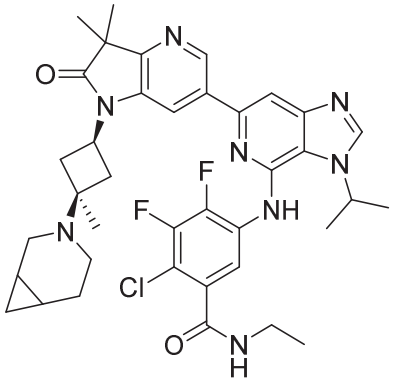
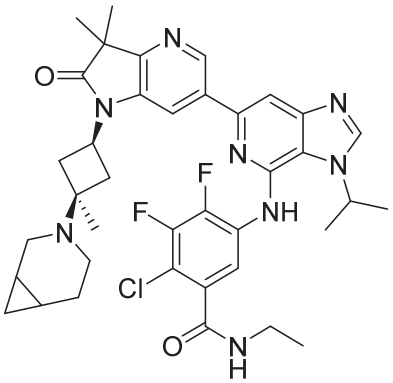
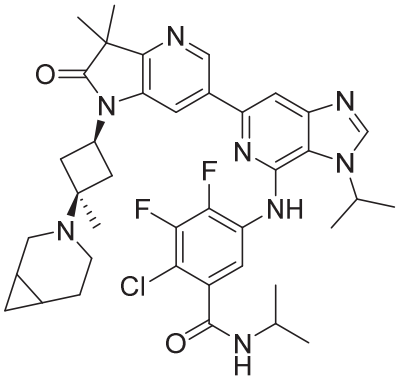
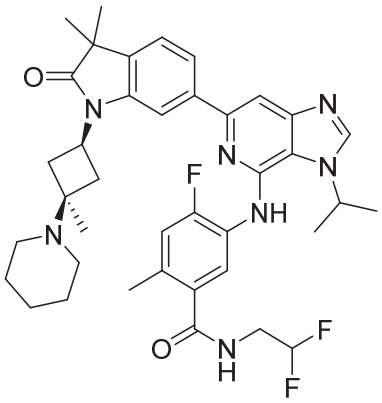
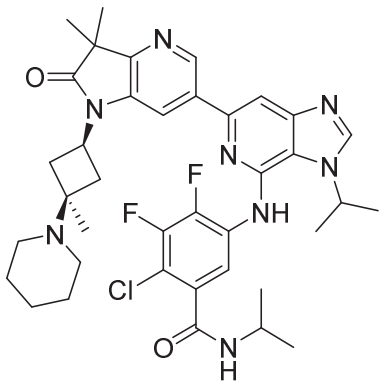
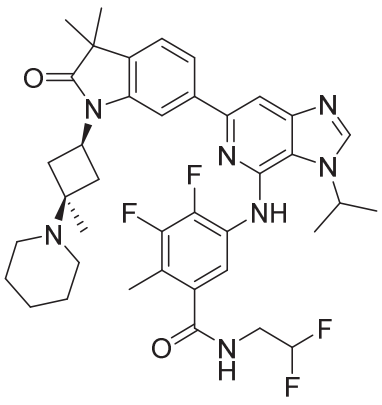
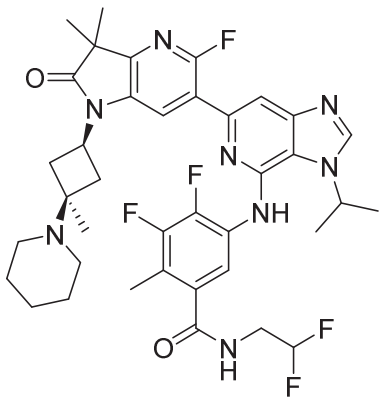

,

,

,

,

,

,

,

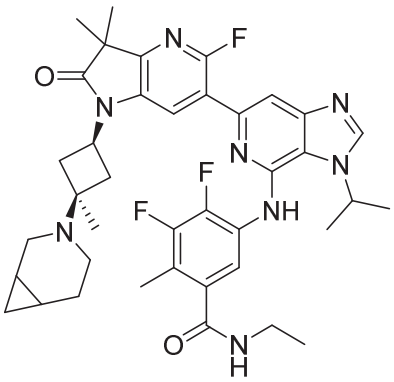
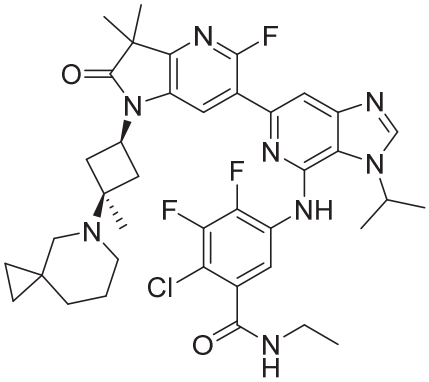
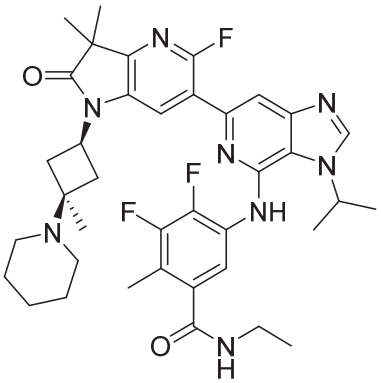
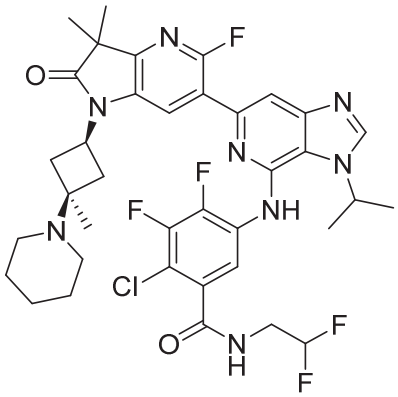
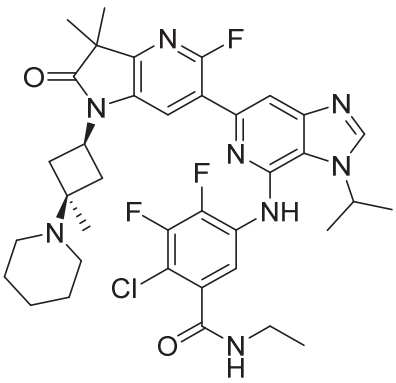
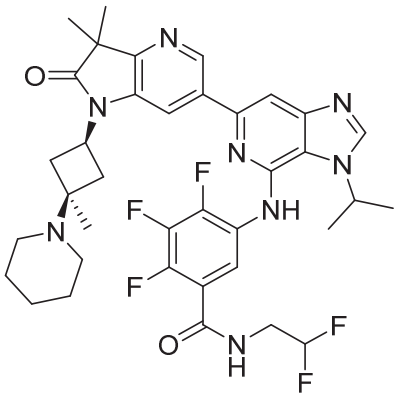
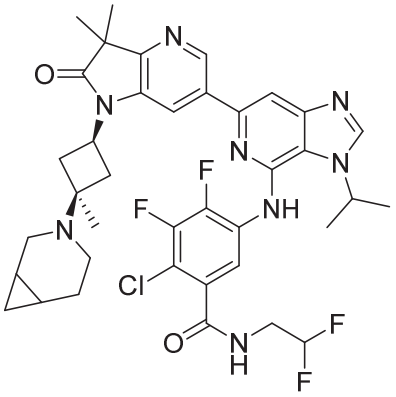
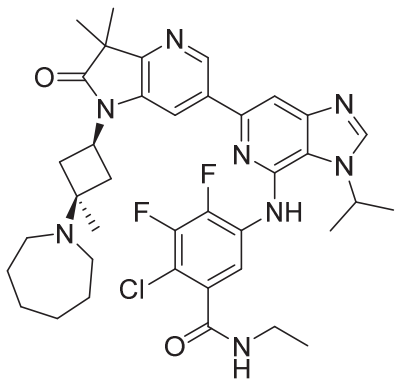

,

,

, ou

,

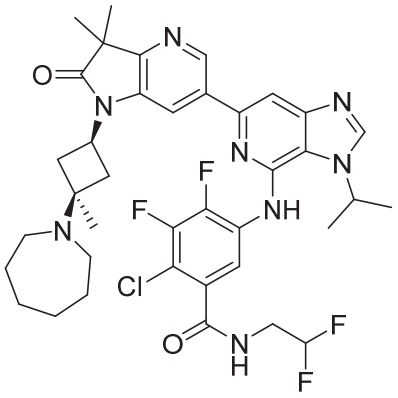
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

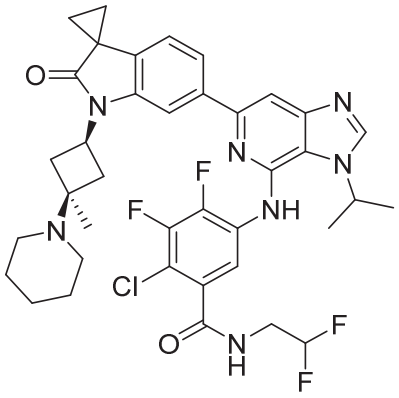
119. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

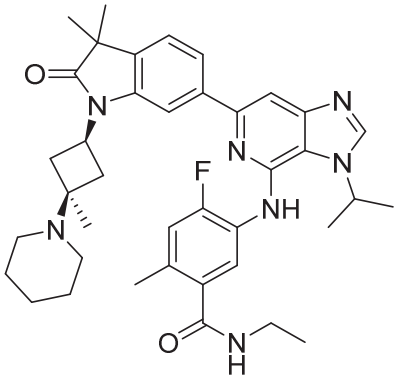

,

,

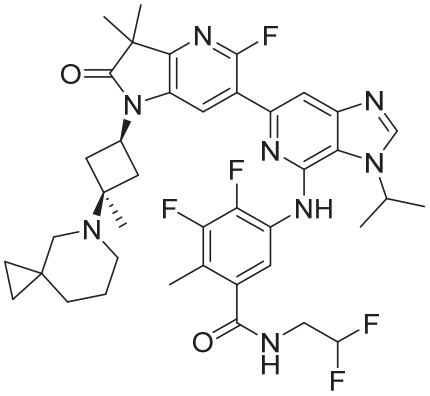

,

,

,

,

,

,

,

,

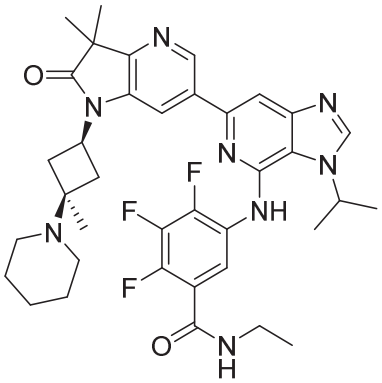

,

,

,

,

,

,

,

,

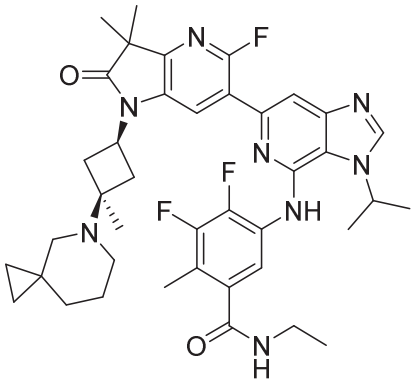

,

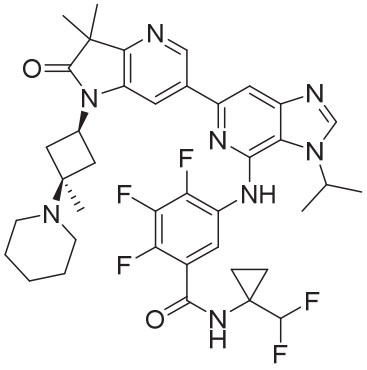

,

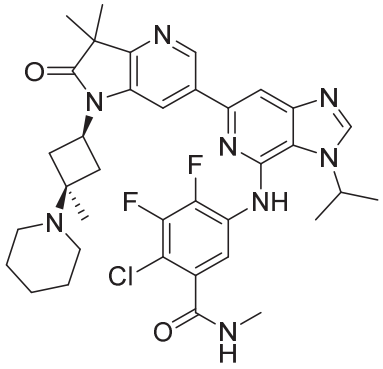

,

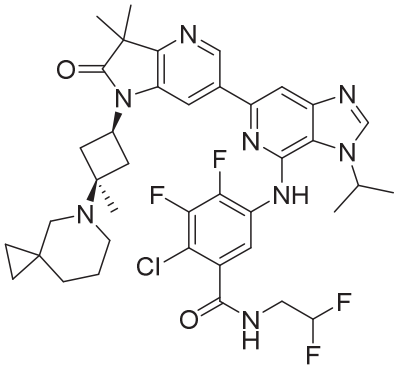
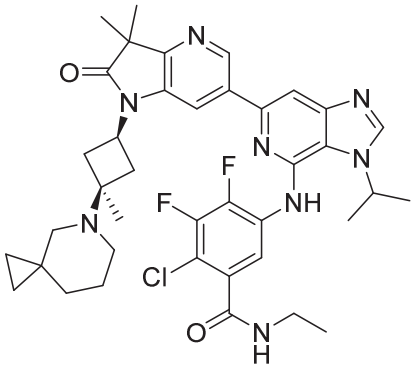
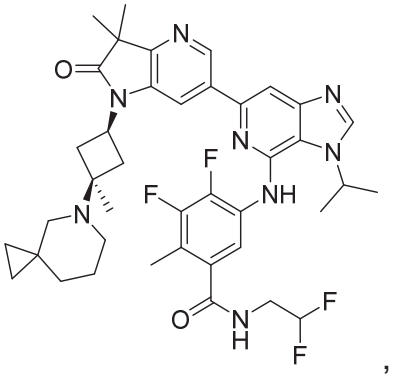
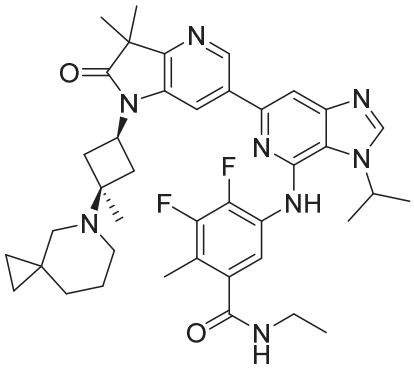
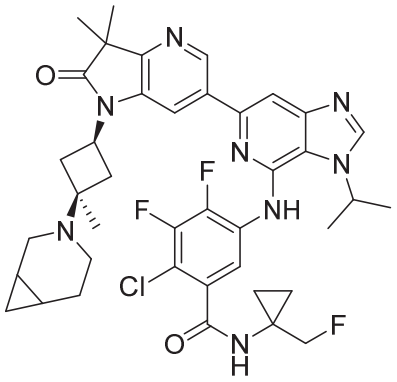
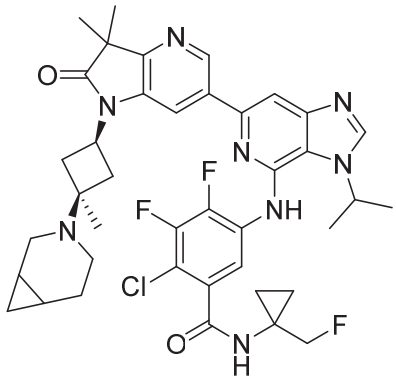
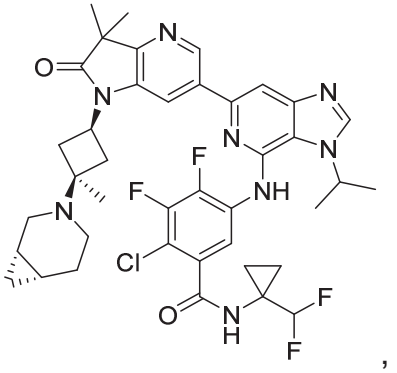
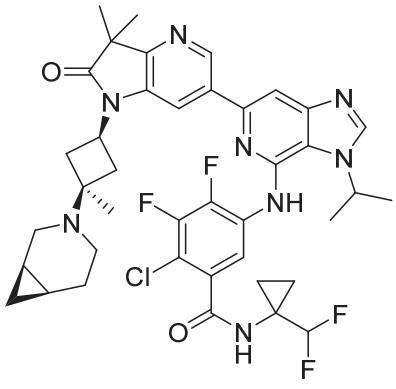

,

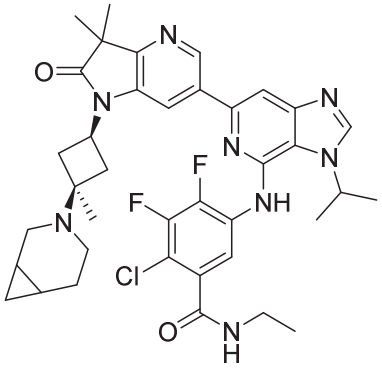

,

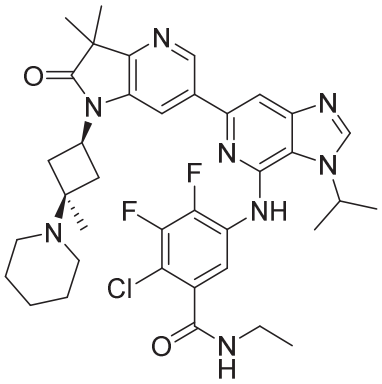

,

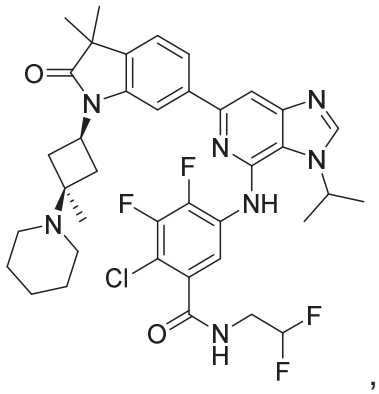

,

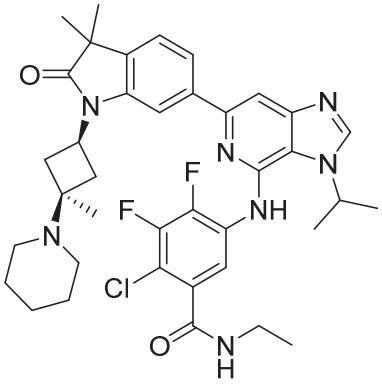

,

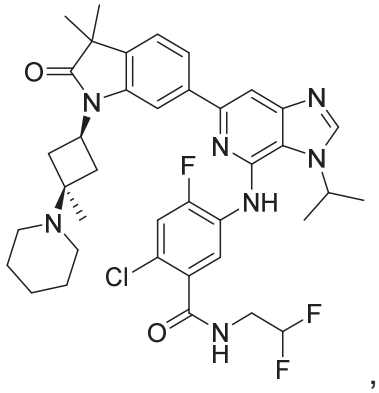

,

,

,

,

,

,

,

,

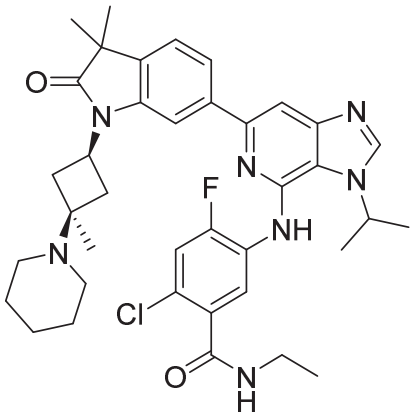

,

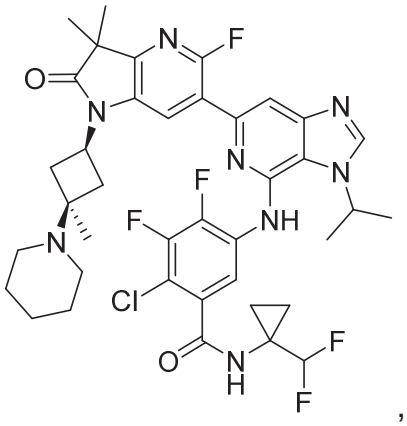

,

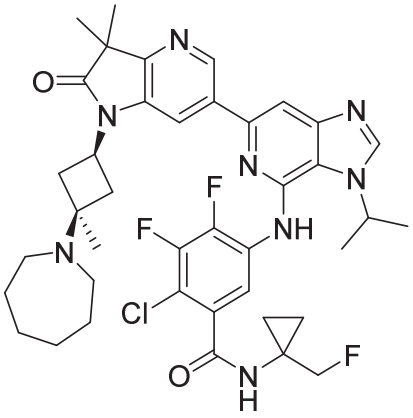
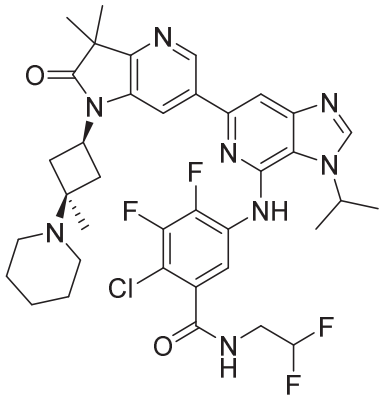
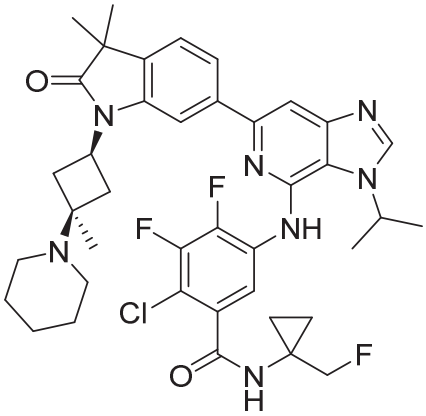
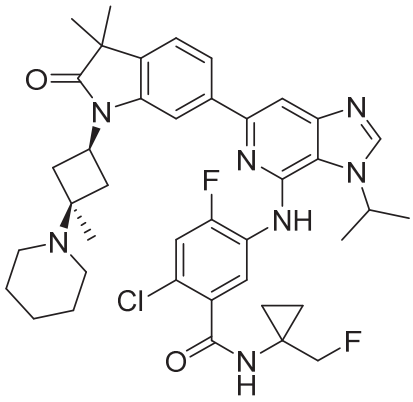
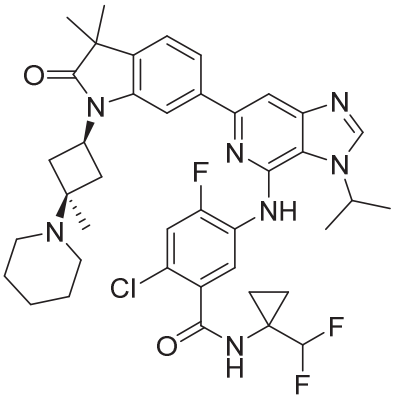
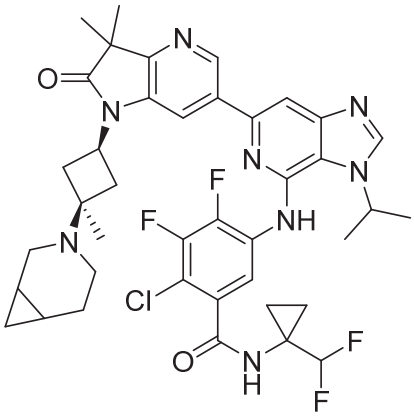
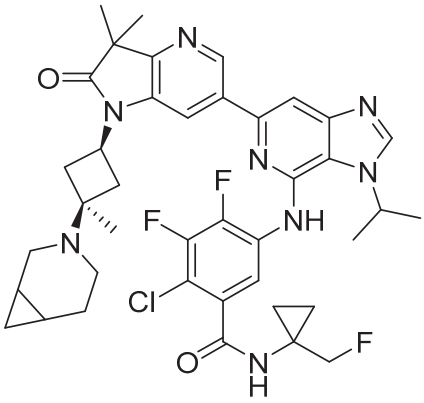
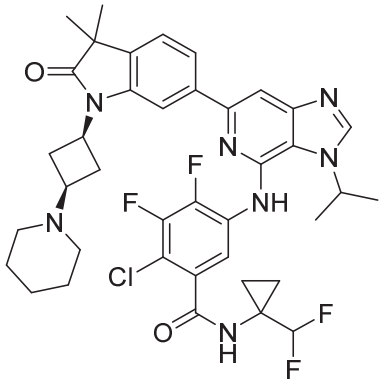

,

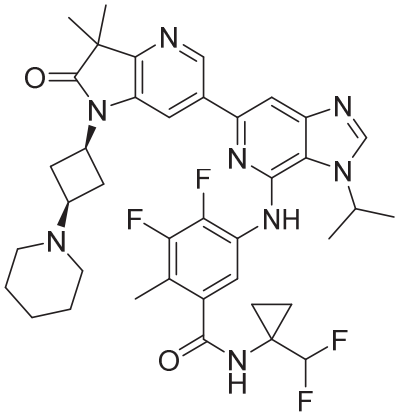
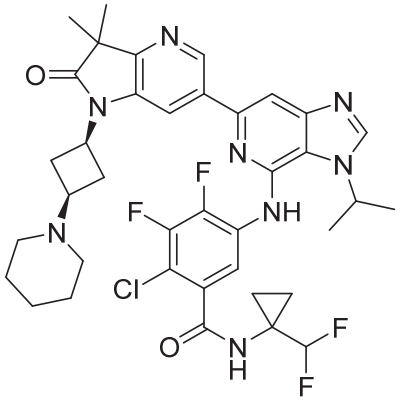
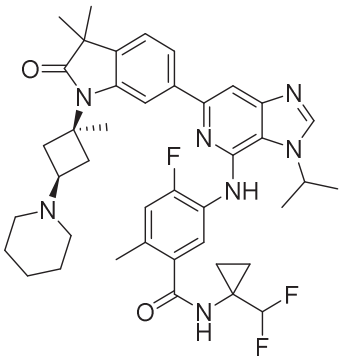
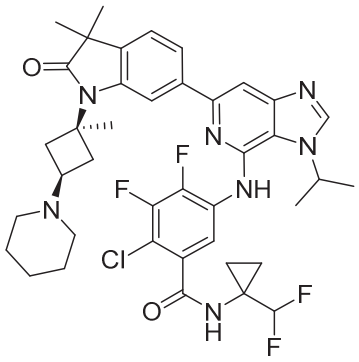
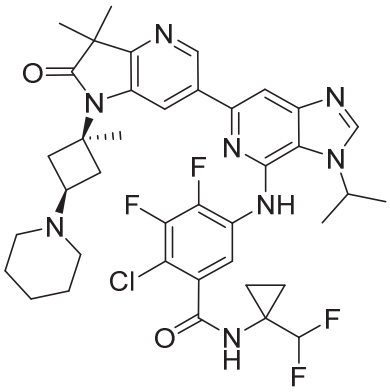

,


,

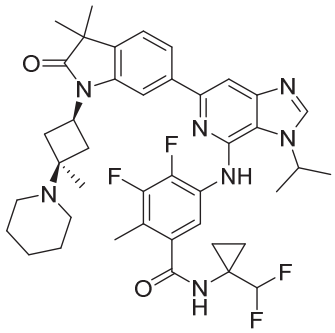

,


,

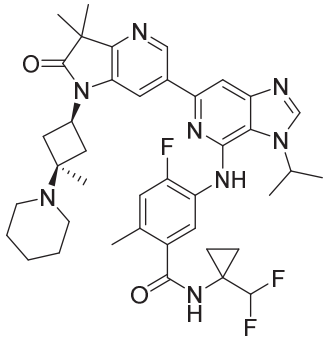

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

120. Composto, caracterizado pelo fato de que possui a Fórmula:

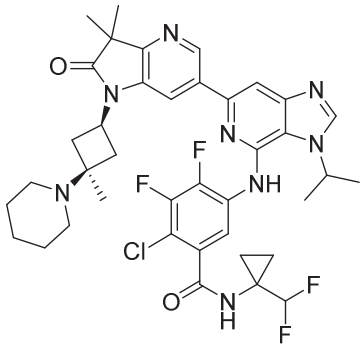

, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

121. Composto, caracterizado pelo fato de que possui a Fórmula:



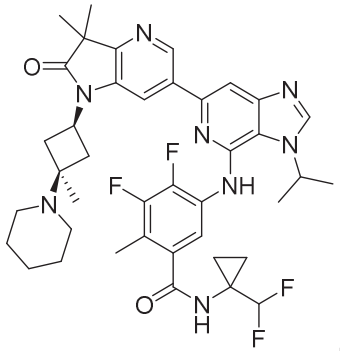
, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

122. Composto, caracterizado pelo fato de que possui a Fórmula:



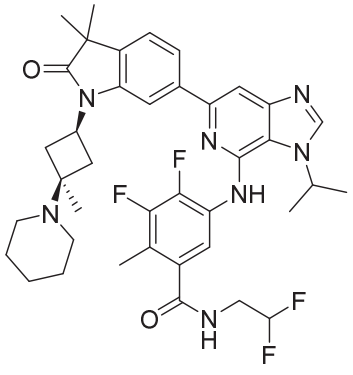
, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

123. Composto, caracterizado pelo fato de que possui a Fórmula:



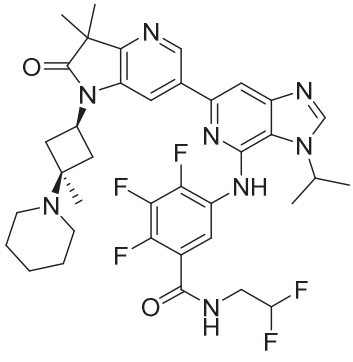
, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

124. Composto, caracterizado pelo fato de que possui a Fórmula:



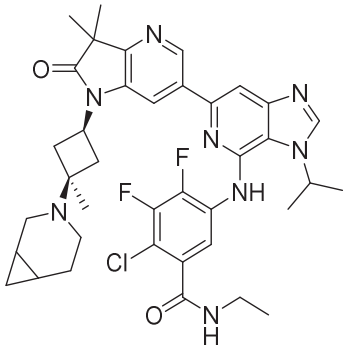
, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

125. Composto, caracterizado pelo fato de que possui a Fórmula:



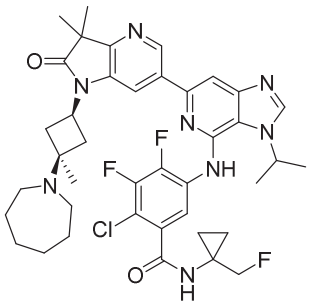
, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

126. Composto, caracterizado pelo fato de que possui a Fórmula:



, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

127. Composto, caracterizado pelo fato de que possui a Fórmula:



, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

128. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 123, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

129. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 128, caracterizada pelo fato de que também compreende um ou mais agentes terapêuticos adicionais, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

130. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 129, caracterizada pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em: adefovir (Hepsera®), fumarato de tenofovir desoproxila + emtricitabina (Truvada®), fumarato de tenofovir desoproxila (Viread®), entecavir (Baraclude®), lamivudina (Epivir-HBV®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, telbivudina (Tyzeka®), Clevudine®, emtricitabina (Emtriva®), peginterferon alfa-2b (PEG-Intron®), Multiferon®, interferon alfa 1b (Hapgen®), interferon alfa-2b (Intron A®), interferon alfa-2a pegilado (Pegasys®), interferon alfa-n1 (Humoferon®), ribavirina, interferon beta-1a (Avonex®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotide, Zutectra, Shaferon, interferon alfa-2b (Axxo), Alfaferona, interferon alfa-2b, Feron, interferon-alfa 2 (CJ), Bevac, Laferonum, Vipeg, Blauferon-B, Blauferon-A, Intermax Alfa, Realdiron, Lanstion,

Pegaferon, PDferon-B, alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, peginterferon alfa-2b, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferon alfa-2b, Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleucina-2 (IL-2), interleucina-2 recombinante humana (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, Intefen, Sinogen, Fukangtai, Alloferon e celmoleucina, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

131. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 129, caracterizada pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em: 4′-etinil-2-fluoro-2′-deoxiadenosina, bictegravir, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir desoproxila, hemifumarato de tenofovir desoproxila, tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, emtricitabina e lamivudina, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

132. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 129, caracterizada pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em: nivolumab, lambrolizumab, pembrolizumab, pidilizumab, PDR001, TSR-001, atezolizumab, durvalumab, ou avelumab, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

133. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 129, caracterizada pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em: rituxan, doxorrubicina, gemcitabina, pidilizumab, TSR-042, BMS-986016, ruxolitinib, N-(cianometil)-4-[2-(4-morfolinoanilino)pirimidin-4-il]benzamida, XL147, BKM120, GDC-0941, BAY80-6946, PX-866,

CH5132799, XL756, BEZ235 e GDC-0980, wortmanina, LY294002, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, IPI-145, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, buparlisib, BYL719, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, AS252424, TGX221, TG100115, IC87114, IPI-549, INCB050465, (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)propil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona, (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-6-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona, (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-3-(2,6-difluorofenil)quinazolin-4(3H)-ona, (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrila e ipilimumab, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

134. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 129, caracterizada pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em idelalisib, tirabrutinib, momelotinib e entospletinib, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

135. Método de inibição da atividade de cinase 1 progenitora hematopoietica (HPK1) em um indivíduo em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 123, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 128 a 129.

136. Método de tratamento de uma doença ou distúrbio associado com atividade aumentada de cinase 1 progenitora hematopoietica (HPK1) em um indivíduo em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto como definido

em qualquer uma das reivindicações 1 a 123, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 128 a 129.

137. Método de aumentar a ativação célula T em um indivíduo em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 123, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 128 a 129.

138. Método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 123, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 128 a 129.

139. Método, de acordo com a reivindicação 138, caracterizado pelo fato de que um câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer de bexiga, câncer de mama, câncer colorretal, câncer gástrico, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, linfoma de Hodgkin, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão, câncer de ovário, câncer de pâncreas, câncer de próstata, carcinoma de células renais, câncer de pulmão de células pequenas, carcinoma de células transicionais, câncer urotelial.

140. Método de inibição do crescimento ou proliferação de células de câncer em um indivíduo em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto como definido

em qualquer uma das reivindicações 1 a 123, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 128 a 129.

141. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 135 a 140, caracterizado pelo fato de que também compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes terapêuticos adicionais, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

142. Método, de acordo com a reivindicação 141, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em: Agonistas do coestimulador de células T induzíveis (ICOS), anticorpos bloqueadores de antígeno de linfócito T citotóxico 4 (CTLA-4), inibidores de PD1 e/ou PD-L1, Inibidores de Cluster de Diferenciação 47 (CD47), agonistas de OX40, agonistas de GITR, agonistas de CD27, agonistas de CD28, agonistas de CD40, agonistas de CD137, agonistas do receptor tipo Toll 8 (TLR8), inibidores de imunoglobulina de células T e domínio de mucina-3 (TIM-3), inibidores do gene de ativação de linfócitos 3 (LAG-3), inibidores de CEACAM1,Imunorreceptor de células T com inibidores de domínios Ig e ITIM (TIGIT), supressor contendo imunoglobulina (Ig) de domínio V de inibidores de ativação de célula T (VISTA), receptores tipo IgG antiexterminadora, agonistas de STING, inibidores do receptor de quimiocina C-X-C tipo 4 (CXCR-4), inibidores de B7-H3, inibidores de CD73, RNA inibitório, proteínas de fusão IL2/15/17, inibidores de MKNK1/2, inibidores de JAK e inibidores de PI3K, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

143. Método, de acordo com a reivindicação 141, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em: rituxan,

doxorrubicina, gemcitabina, nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, PDR001, TSR-001, atezolizumab, durvalumab, avelumab, pidilizumab, TSR-042, BMS-986016, ruxolitinib, N-(cianometil)-4-[2-(4-morfolinoanilino)pirimidin-4-il]benzamida, XL147, BKM120, GDC-0941, BAY80-6946, PX-866, CH5132799, XL756, BEZ235 e GDC-0980, wortmannin, LY294002, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, IPI-145, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, buparlisib, BYL719, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, AS252424, TGX221, TG100115, IC87114, IPI-549, INCB050465, (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)propil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona, (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-6-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona, (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-3-(2,6-difluorofenil)quinazolin-4(3H)-ona, (S)-4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrila e ipilimumab, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

144. Método, de acordo com a reivindicação 141, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em idelalisib, tirabrutinib, momelotinib e entospletinib, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

145. Método de tratamento ou prevenção de uma infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) em um indivíduo em necessidade dos mesmos, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 123, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 128 a 129.

146. Método, de acordo com a reivindicação 145, caracterizado pelo fato de que também compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes terapêuticos adicionais, ou um sal farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

147. Método, de acordo com a reivindicação 146, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em fármacos de combinação contra VHB, vacinas contra VHB, inibidores da DNA polimerase de VHB, imunomoduladores, moduladores do receptor tipo toll (TLR), ligantes do receptor do interferon alfa, inibidores da hialuronidase, inibidores do antígeno de superfície da hepatite b (HBsAg), inibidores da proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico (ipi4), inibidores da ciclofilina, inibidores da entrada viral do VHB, oligonucleotídeo antisense direcionado ao mRNA viral, pequenos RNAs de interferência (siRNA) e moduladores da ddRNAi endonuclease, inibidores da ribonucelotida redutase, inibidores do antígeno E do VHB, inibidores do DNA circular covalentemente fechado (cccDNA), agonistas do receptor de farnesoide X, anticorpos do VHB, antagonistas da quimiocina CCR2, agonistas da timosina, citocinas, moduladores de nucleoproteína, estimuladores do gene 1 induzível por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, inibidores de fosfatidilnositol 3-cinase (PI3K), indoleamina-2, inibidores de da via 3-dioxigenase (IDO), inibidores de PD-1, inibidores de PD-L1, agonistas de timosina alfa-1 recombinante, inibidores de tirosina cinase de Bruton (BTK), inibidores de KDM, inibidores de replicação de VHB, inibidores de arginase e outros fármacos contra o VHB, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

148. Método, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 146 a 147, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em adefovir (Hepsera®), fumarato de tenofovir desoproxila + emtricitabina (Truvada®), fumarato de tenofovir desoproxila (Viread®), entecavir (Baraclude®), lamivudina (Epivir-HBV®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, telbivudina (Tyzeka®), Clevudine®, emtricitabina (Emtriva®), peginterferon alfa-2b (PEG-Intron®), Multiferon®, interferon alfa 1b (Hapgen®), interferon alfa-2b (Intron A®), interferon alfa-2a pegilado (Pegasys®), interferon alfa-n1(Humoferon®), ribavirina, interferon beta-1a (Avonex®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotide, Zutectra, Shaferon, interferon alfa-2b (Axxo), Alfaferona, interferon alfa-2b, Feron, interferon-alfa 2 (CJ), Bevac, Laferonum, Vipeg, Blauferon-B, Blauferon-A, Intermax Alfa, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, peginterferon alfa-2b, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferon alfa-2b, Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleucina-2 (IL-2), interleucina-2 recombinante humana (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, Intefen, Sinogen, Fukangtai, Alloferon e celmoleucina, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

149. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 146 a 148, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em entecavir, adefovir, fumarato de tenofovir desoproxila, tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, telbivudina e lamivudina, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um

dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

150. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 146 a 149, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida e hemifumarato de tenofovir alafenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

151. Método de tratamento ou prevenção de uma infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em um indivíduo em necessidade dos mesmos, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 123, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 128 a 129.

152. Método, de acordo com a reivindicação 151, caracterizado pelo fato de que também compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes terapêuticos adicionais, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

153. Método, de acordo com a reivindicação 152, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em: fármacos de combinação para HIV, outros fármacos para o tratamento de HIV, ininidores de HIV protease, inibidores de HIV não nucleosídeo ou não nucleotídeo de transcriptase reversa, inibidores de nucleosídeo ou nucleotídeo do HIV de transcriptase reversa, inibidores de HIV integrase, inibidores da integrase de sítio não catalítico (ou alostérico) do HIV, inibidores da entrada de HIV, inibidores de maturação de HIV,

agentes de reversão de latência, compostos que têm como alvo o capsídeo de HIV, terapias imunobaseadas, inibidores de fosfatidilnositol 3-cinase (PI3K), anticorpos de HIV, anticorpos biespecíficos e proteínas terapêuticas “semelhante a anticorpo”, inibidores de proteína da matriz p17 do HIV, antagonistas da IL-13, moduladores da peptidil-propil cis-trans isomerase A, inibidores da dissulfeto isomerase proteica, agonistas do receptor do complemento C5a, inibidor da DNA metiltransferase, moduladores do gene vif do HIV, antagonistas da dimerização de Vif, inibidores do fator de infectividade pelo HIV-1 viral, Inibidores da proteína TAT, moduladores de Nef do HIV-1, moduladores da tirosina cinase Hck, inibidores da cinase-3 de linhagem mista (MLK-3), inibidores do *splicing* do HIV-1, inibidores da proteína Rev, antagonistas da integrina, inibidores de nucleoproteína, moduladores de fator de splicing, domínio COMM contendo moduladores de proteína 1, inibidores de ribonuclease H de HIV, moduladores de retrociclina, inibidores de CDK-9, inibidores da não integrina 1 *grabbing* do ICAM-3 dendrítico, inibidores da proteína GAG do HIV, inibidores da proteína POL do HIV, moduladores do fator H do complemento, inibidores da ubiquitina ligase, inibidores da desoxicitidina cinase, inibidores de cinase dependentes de ciclina, estimuladores de pró-proteína convertase PC9, inibidores de RNA helicase DDX3X dependentes de ATP, inibidores de complexo de iniciação da transcriptase reversa, Inibidores de G6PD e NADH-oxidase, realçadores farmacocinéticos, terapia gênica de HIV e vacinas contra HIV, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

154. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 152 a 153, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em compostos inibidores da protease do HIV, inibidores não

nucleosídeos da transcriptase reversa do HIV, inibidores não nucleotídeos da transcriptase reversa do HIV, inibidores de nucleosídeos de HIV da transcriptase reversa, inibidores de nucleotídeos de HIV de transcriptase reversa, inibidores de integrase de HIV, inibidores de gp41, inibidores de CXCR4, inibidores de gp120, inibidores de CCR5, inibidores de polimerização do capsídeo, realçadores farmacocinéticos e outros fármacos para o tratamento de HIV, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

155. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 152 a 154, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em 4′-etinil-2-fluoro-2′-deoxiadenosina, bictegravir, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir desoproxila, hemifumarato de tenofovir desoproxila, tenofovir alafenamida e hemifumarato de tenofovir alafenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

156. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 152 a 155, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em 4′-etinil-2-fluoro-2′-deoxiadenosina, bictegravir, tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida ou hemifumarato de tenofovir alafenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

157. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 152 a 156, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em 4′-etinil-2-fluoro-2′-deoxiadenosina, bictegravir ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, tenofovir desoproxila,

hemifumarato de tenofovir desoproxila ou fumarato de tenofovir desoproxila, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

158. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 152 a 157, caracterizado pelo fato de que também compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente terapêutico adicional selecionado do grupo que consiste em emtricitabina e lamivudina, ou um sal farmaceuticamente aceitável de cada um dos mesmos.

159. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 152 a 157, caracterizado pelo fato de que também compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de emtricitabina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

160. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 123, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para uso em terapia.

161. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 123, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para uso em um método de inibição de atividade de cinase 1 progenitora hematopoietica (HPK1) em um indivíduo em necessidade do mesmo.

162. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 123, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para uso em um método para o tratamento de uma doença ou distúrbio associado com atividade aumentada de cinase 1 progenitora hematopoietica (HPK1) em um indivíduo em necessidade do mesmo.

163. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 123, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para uso em um método de

aumentar a ativação célula T em um indivíduo em necessidade dos mesmos.

164. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 123, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para uso em um método de tratamento de câncer em um indivíduo em necessidade dos mesmos.

165. Uso de acordo com a reivindicação 164, caracterizado pelo fato de que um câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer de bexiga, câncer de mama, câncer colorretal, câncer gástrico, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, linfoma de Hodgkin, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão, câncer de ovário, câncer de pâncreas, câncer de próstata, carcinoma de células renais, câncer de pulmão de células pequenas, carcinoma de células transicionais, câncer urotelial.

166. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 123, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para uso em um método de inibição do crescimento ou proliferação de células de câncer em um indivíduo em necessidade dos mesmos.

167. Uso, como definido em qualquer uma das reivindicações 161 a 166, caracterizado pelo fato de que também compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes terapêuticos adicionais, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

168. Uso, de acordo com a reivindicação 167, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em: Agonistas do coestimulador de células T induzíveis (ICOS), anticorpos bloqueadores de antígeno de linfócito T citotóxico 4 (CTLA-4), inibidores de PD1 e/ou PD-L1,

Inibidores de Cluster de Diferenciação 47 (CD47), agonistas de OX40, agonistas de GITR, agonistas de CD27, agonistas de CD28, agonistas de CD40, agonistas de CD137, agonistas do receptor tipo Toll 8 (TLR8), inibidores de imunoglobulina de células T e domínio de mucina-3 (TIM-3), inibidores do gene de ativação de linfócitos 3 (LAG-3), inibidores de CEACAM1, imunorreceptor de células T com inibidores de domínios Ig e ITIM (TIGIT), supressor contendo imunoglobulina (Ig) de domínio V de inibidores de ativação de célula T (VISTA), receptores tipo IgG antiexterminadora, agonistas de STING, inibidores do receptor de quimiocina C-X-C tipo 4 (CXCR-4), inibidores de B7-H3, inibidores de CD73, RNA inibitório, proteínas de fusão IL2/15/17, inibidores de MKNK1/2, inibidores de JAK e inibidores de PI3K, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

169. Uso, de acordo com a reivindicação 167, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em: rituxan, doxorrubicina, gemcitabina, nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, PDR001, TSR-001, atezolizumab, durvalumab, avelumab, pidilizumab, TSR-042, BMS-986016, ruxolitinib, N-(cianometil)-4-[2-(4-morfolinoanilino)pirimidin-4-il]benzamida, XL147, BKM120, GDC-0941, BAY80-6946, PX-866, CH5132799, XL756, BEZ235 e GDC-0980, wortmannin, LY294002, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, IPI-145, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, buparlisib, BYL719, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, AS252424, TGX221, TG100115, IC87114, IPI-549, INCB050465, (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)propil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona, (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-6-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona, (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-3-(2,6-difluorofenil)quinazolin-4(3H)-ona, (S)-

4-amino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-di-hidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrila e ipilimumab, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

170. Uso, de acordo com a reivindicação 167, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em idelalisib, tirabrutinib, momelotinib e entospletinib, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

171. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 123, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para uso em um método de tratamento ou prevenção de uma infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) em um indivíduo em necessidade do mesmo.

172. Uso, de acordo com a reivindicação 171, caracterizado pelo fato de caracterizado pelo fato de que também compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes terapêuticos adicionais, ou um sal farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

173. Uso, de acordo com a reivindicação 172, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em fármacos de combinação contra VHB, vacinas contra VHB, inibidores da DNA polimerase de VHB, imunomoduladores, moduladores do receptor tipo toll (TLR), ligantes do receptor do interferon alfa, inibidores da hialuronidase, inibidores do antígeno de superfície da hepatite b (HBsAg), inibidores da proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico (ipi4), inibidores da ciclofilina, inibidores da entrada viral do VHB, oligonucleotídeo antisense direcionado ao mRNA viral, pequenos RNAs de interferência (siRNA) e moduladores da ddRNAi endonuclease, inibidores da

ribonucelotida redutase, inibidores do antígeno E do HBV, inibidores do DNA circular covalentemente fechado (cccDNA), agonistas do receptor de farnesoide X, anticorpos do VHB, antagonistas da quimiocina CCR2, agonistas da timosina, citocinas, moduladores de nucleoproteína, estimuladores do gene 1 induzível por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, inibidores de fosfatidilnositol 3-cinase (PI3K), indoleamina-2, inibidores da via 3-dioxigenase (IDO), inibidores de PD-1, inibidores de PD-L1, agonistas de timosina alfa-1 recombinante, inibidores de tirosina cinase de Bruton (BTK), inibidores de KDM, inibidores de replicação de HBV, inibidores de arginase e outros fármacos contra o VHB, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

174. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 172 a 173, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em adefovir (Hepsera®), fumarato de tenofovir desoproxila + emtricitabina (Truvada®), fumarato de tenofovir desoproxila (Viread®), entecavir (Baraclude®), lamivudina (Epivir-HBV®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, telbivudina (Tyzeka®), Clevudine®, emtricitabina (Emtriva®), peginterferon alfa-2b (PEG-Intron®), Multiferon®, interferon alfa 1b (Hapgen®), interferon alfa-2b (Intron A®), interferon alfa-2a pegilado (Pegasys®), interferon alfa-n1(Humoferon®), ribavirina, interferon beta-1a (Avonex®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotide, Zutectra, Shaferon, interferon alfa-2b (Axxo), Alfaferona, interferon alfa-2b, Feron, interferon-alfa 2 (CJ), Bevac, Laferonum, Vipeg, Blauferon-B, Blauferon-A, Intermax Alfa, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, peginterferon alfa-2b, Reaferon-EC, Proquiferon,

Uniferon, Urifron, interferon alfa-2b, Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleucina-2 (IL-2), interleucina-2 recombinante humana (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, Intefen, Sinogen, Fukangtai, Alloferon e celmoleucina, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

175. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 172 a 174, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em entecavir, adefovir, fumarato de tenofovir desoproxila, tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, telbivudina e lamivudina, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

176. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 172 a 175, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida e hemifumarato de tenofovir alafenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

177. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 123, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso em um método de tratamento ou prevenção de uma infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em um indivíduo em necessidade dos mesmos.

178. Uso, de acordo com reivindicação 177, caracterizado pelo fato de também compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes terapêuticos adicionais, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

179. Uso, de acordo com reivindicação 178, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em: fármacos de combinação para HIV, outros fármacos para o tratamento de HIV, ininidores de HIV protease, inibidores de HIV não nucleosídeo ou não nucleotídeo de transcriptase reversa, inibidores de nucleosídeo ou nucleotídeo do HIV de transcriptase reversa, inibidores de HIV integrase, inibidores da integrase de sítio não catalítico (ou alostérico) do HIV, inibidores da entrada de HIV, inibidores de maturação de HIV, agentes de reversão de latência, compostos que têm como alvo o capsídeo de HIV, terapias imunobaseadas, inibidores de fosfatidilnositol 3-cinase (PI3K), anticorpos de HIV, anticorpos biespecíficos e proteínas terapêuticas "semelhante a anticorpo", inibidores de proteína da matriz p17 do HIV, antagonistas da IL-13, moduladores da peptidil-propil cis-trans isomerase A, inibidores da dissulfeto isomerase proteica, agonistas do receptor do complemento C5a, inibidor da DNA metiltransferase, moduladores do gene vif do HIV, antagonistas da dimerização de Vif, inibidores do fator de infectividade pelo HIV-1 viral, Inibidores da proteína TAT, moduladores de Nef do HIV-1, moduladores da tirosina cinase Hck, inibidores da cinase-3 de linhagem mista (MLK-3), inibidores do *splicing* do HIV-1, inibidores da proteína Rev, antagonistas da integrina, inibidores de nucleoproteína, moduladores de fator de splicing, domínio COMM contendo moduladores de proteína 1, inibidores de ribonuclease H de HIV, moduladores de retrociclina, inibidores de CDK-9, inibidores da não integrina 1 *grabbing* do ICAM-3 dendrítico, inibidores da proteína GAG do HIV, inibidores da proteína POL do HIV, moduladores do fator H do complemento, inibidores da ubiquitina ligase, inibidores da desoxicitidina cinase, inibidores de cinase dependentes de ciclina, estimuladores de pró-proteína convertase PC9, inibidores de RNA

helicase DDX3X dependentes de ATP, inibidores de complexo de iniciação da transcriptase reversa, Inibidores de G6PD e NADH-oxidase, realçadores farmacocinéticos, terapia gênica de HIV e vacinas contra HIV, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

180. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 178 a 179, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em compostos inibidores da protease do HIV, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa do HIV, inibidores não nucleotídeos da transcriptase reversa do HIV, inibidores de nucleosídeos de HIV da transcriptase reversa, inibidores de nucleotídeos de HIV de transcriptase reversa, inibidores de integrase de HIV, inibidores de gp41, inibidores de CXCR4, inibidores de gp120, inibidores de CCR5, inibidores de polimerização do capsídeo, realçadores farmacocinéticos e outros fármacos para o tratamento de HIV, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

181. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 178 a 180, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em 4′-etinil-2-fluoro-2′-deoxiadenosina, bictegravir, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir desoproxila, fumarato de tenofovir desoproxila, hemifumarato de tenofovir desoproxila, tenofovir alafenamida e hemifumarato de tenofovir alafenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

182. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 178 a 181, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em 4′-

etinil-2-fluoro-2′-deoxiadenosina, bictegravir, tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida ou hemifumarato de tenofovir alafenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

183. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 178 a 182, caracterizado pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo que consiste em 4′-etinil-2-fluoro-2′-deoxiadenosina, bictegravir ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, tenofovir desoproxila, hemifumarato de tenofovir desoproxila ou fumarato de tenofovir desoproxila, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriores, ou quaisquer combinações dos mesmos.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS DE 6-AZABENZIMIDAZOL SUBSTITUÍDOS COMO INIBIDORES DE HPK1".**

A presente invenção refere-se, de modo geral, a certos compostos de 6-azabenzimidazol, composições farmacêuticas que compreendem os referidos compostos e métodos de preparação e uso dos referidos compostos e composições farmacêuticas. Os compostos e composições descritos aqui podem ser usados para o tratamento ou prevenção de doenças, distúrbios ou infecções modificáveis por inibidores de cinase progenitora hematopoietica 1 (HPK1), tais como VHB, HIV, câncer, e/ou uma doença hiper-proliferativa.