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

(21) PI 1011993-0 A2

(22) Data do Depósito: 17/06/2010

(43) Data da Publicação Nacional: 02/02/2021

(54) Título: INIBIDORES DE REPLICAÇÃO DO VÍRUS INFLUENZA, SEU USO, MÉTODO DE PREPARAÇÃO DOS MESMOS E COMPOSITÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE

(51) Int. Cl.: A61K 31/506; A61P 31/16.

(30) Prioridade Unionista: 17/06/2009 US 61/187,713; 18/12/2009 US 61/287,781.

(71) Depositante(es): VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED.

(72) Inventor(es): MICHAEL P. CLARK; UPUL K. BANDARAGE; RANDY S. BETHIEL; HONGBO DENG; IOANA DRUTU; JOHN P. DUFFY; HUAI GAO; WENXIN GU; DYLAN H. JACOBS; JOSEPH M. KENNEDY; MARK W. LEDEBOER; BRIAN LEDFORD; EMANUELE PEROLA; M. WOODS WANNAMAKER; STEVEN JONES; URSULA A. GERMANN; MIN JIANG; CHAO LIN; YI ZHOU; RANDAL BYRN; TIANSHENG WANG; PAUL CHARIFSON; JOHN J. COURT; LUC FARMER; FRANÇOIS MALTAIS.

(86) Pedido PCT: PCT US2010038988 de 17/06/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/148197 de 23/12/2010

(85) Data da Fase Nacional: 16/12/2011

(57) Resumo: INIBIDORES DE REPLICAÇÃO DO VÍRUS INFLUENZA, SEU USO, MÉTODO DE PREPARAÇÃO DOS MESMOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE. A invenção refere-se a métodos de inibição da replicação de vírus influenza em uma amostra biológica ou paciente, de redução da quantidade de vírus influenza em uma amostra biológica ou paciente e de trata-mento de influenza em um paciente compreendendo administrar à dita a-mostra biológica ou paciente uma quantidade eficaz de um composto representado pela Fórmula Estrutural (I): ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde os valores da Fórmula Estrutura (IA) são conforme aqui descrito. Um composto é representado pela Fórmula Estrutural (IA) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde os valores de Fórmula Es-trutural (IA) são conforme aqui descrito. Uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de tal composto ou sal farmaceuti-camente aceitável do mesmo e um carreador, adjuvante ou veículo farma-ceuticamente aceitável.

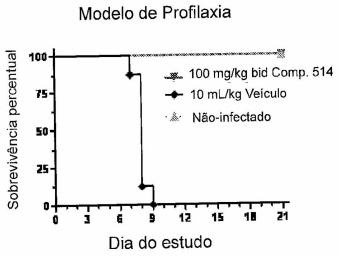


FIG.1

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"INIBIDORES DE REPLICAÇÃO DO VÍRUS INFLUENZA, SEU USO, MÉTODO DE PREPARAÇÃO DOS MESMOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE".**

PEDIDOS RELACIONADOS

O presente pedido reivindica prioridade do Pedido de Patente Provisório U.S. Nº 61/87.713 depositado em 17 de junho de 2009 e Pedido de Patente Provisório U.S. Nº 61/287.781 depositado em 18 de dezembro de 2009. Os ensinamentos totais desses pedidos são incorporados aqui a título de referência.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A influenza se espalha por todo o mundo em epidemias sazonais, resultando nas mortes de centenas de milhares anualmente - milhões em anos pandêmicos. Por exemplo, três pandemias de influenza ocorreram no século 20 e mataram dezenas de milhares de pessoas, com cada uma dessas pandemias sendo causada pelo aparecimento de uma nova linhagem do vírus em humanos. Frequentemente, essas novas linhagens resultam do espalhamento de um vírus influenza existente para humanos a partir de outras espécies de animais.

A influenza é principalmente transmitida de pessoa para pessoa através de gotículas carregadas com vírus que são geradas quando pessoas infectadas tossem ou espirram; essas gotículas grandes podem então se depositar nas superfícies mucosais dos tratos respiratórios superiores de indivíduos suscetíveis que estão próximos (por exemplo, dentro de cerca de 1,80 m (6 pés)) de pessoas infectadas. A transmissão poderia também ocorrer através de contato direto ou contato indireto com secreções respiratórias, tal como contato com superfícies contaminadas com vírus influenza e então tocando os olhos, nariz ou boca. Os adultos podem ser capazes de espalhar influenza para outros 1 dia antes de ter os sintomas a aproximadamente 5 dias após o início dos sintomas. Crianças pequenas e pessoas com sistemas imunes enfraquecidos poderiam ser infecciosas por 10 ou mais dias após o início de sintomas.

Os vírus influenza são vírus de RNA da família *Orthomyxoviridae*, que compreende cinco gêneros: vírus Influenza A, vírus Influenza B, vírus

Influenza C, Isavírus e Thogoto vírus.

O gênero do vírus Influenza A tem uma espécie, vírus influenza A. Aves aquáticas selvagens são os hospedeiros naturais para uma grande variedade de influenza A. Ocasionalmente, os vírus são transmitidos para outras espécies e podem então causar surtos devastadores em ave doméstica ou dar origem a pandemias de influenza humana. Os vírus do tipo A são os patógenos humanos mais virulentos dentre os três tipos de influenza e causam a doença mais severa. O vírus da influenza A pode ser subdividido em sorotipos diferentes com base na resposta de anticorpo a esses vírus. Os sorotipos que foram confirmados em humanos, ordenados pelo número de mortes pandêmicas conhecidas, são: H1N1 (que causou a gripe Espanhola em 1918), H2N2 (que causa a gripe Asiática em 1957), H3N2 (que causou a gripe de Hong Kong em 1968), H5N1 (uma ameaça pandêmica na estação de gripe 2007-08), H7N7 (que tem potencial zoonótico incomum), H1N2 (endêmica em humanos e porcos), H9N2, H7N2, H7N3 e H10N7.

O gênero do vírus Influenza B tem uma espécie, vírus Influenza B. o Influenza B infecta quase que exclusivamente humanos e é menos comum do que influenza A. O único outro animal conhecido ser suscetível à infecção por influenza B é a foca. Este tipo de influenza muta em uma taxa 2-3 vezes mais lenta do que o tipo A e consequentemente é menos geneticamente diverso, com apenas um sorotipo de influenza B. Como um resultado desta falta de diversidade antigênica, um grau de imunidade de influenza B é geralmente adquirido em um estágio inicial. No entanto, a influenza B muta o suficiente para imunidade durável não ser possível. Esta taxa reduzida de mudança antigênica, combinada com sua faixa de hospedeiro limitada (inibindo mudança antigênica de espécie cruzada), assegura que pandemias de influenza B não ocorram.

O gênero do vírus Influenza C tem uma espécie, vírus influenza C, que infecta humanos e porcos e pode causar doença severa e epidemias locais. No entanto, a influenza C é menos comum do que outros tipos e geralmente parece causar doença leve em crianças.

Os vírus Influenza A, B e C são muito similares em estrutura. A

partícula de vírus é de 80-120 nanometros de diâmetro e geralmente mais ou menos esférica, embora formas filamentosas possam ocorrer. Incomum para um vírus, seu genoma não é uma peça única de ácido nucleico; ao contrário, ele contém sete ou oito pedaços de RNA de sentido negativo segmentados. O genoma de Influenza A codifica 11 proteínas: hemaglutinina (HA), neuraminidase (NA), nucleoproteína (NP), M1, M2, NS1, NS2(NEP), PA, PB1, PB1-F2 e PB2.

HA e NA são glicoproteínas grandes na parte externa das partículas virais. HA é uma lectina que faz a mediação da ligação do vírus a células alvo e entrada do genoma viral na célula alvo, enquanto NA está envolvida na liberação de vírus progênie a partir de células infectadas, através de clivagem de açúcares que se ligam a partículas virais maduras. Desta maneira, essas proteínas têm sido alvos para fármacos antivirais. Ainda, elas são antígenos para os quais anticorpos podem ser criados. Os vírus influenza A são classificados em subtipos com base em resposta de anticorpo à HA e NA, formando a base das distinções de H e N (vide *supra*) em, por exemplo, H5N1.

A influenza produz custos diretos devido à produtividade perdida e tratamento médico associado, bem como custos indiretos de medidas preventivas. Nos Estados Unidos, a influenza é responsável por um custo total de mais de $10 bilhões por ano, enquanto foi estimado que uma pandemia futura poderia causar centenas de bilhões de dólares em custos diretos e indiretos. Custos de prevenção são também altos. Os governos em todo o mundo têm gasto bilhões de dólares americanos se preparando e planejando para uma pandemia de influenza aviária H5N1 potencial, com custos associados com compra de fármacos e vacinas bem como desenvolvimento de treinamentos para desastre e estratégias para controles de fronteira melhorados.

Opções de tratamento atuais para influenza incluem vacinação, e quimioterapia e quimioprofilaxia com medicações antivirais. Vacinação contra influenza com uma vacina para influenza é frequentemente recomendada para grupos de alto risco, tais como crianças e idosos, ou em pessoas

que têm asma, diabetes ou doença cardíaca. No entanto, é possível ser vacinado e ainda ter influenza. A vacina é reformulada a cada estação para algumas linhagens de influenza específicas, mas possivelmente não pode incluir todas as linhagens infectando ativamente pessoas no mundo naquela estação. Leva cerca de seis meses para que os fabricantes formulem e produzam as milhões de doses requeridas para lidar com as epidemias sasonais; ocasionalmente, uma linhagem nova ou ignorada pode se tornar proeminente naquele momento e infectar pessoas embora elas tenha sido vacinadas (como para a gripe Fujian H3N2 na estação de gripe 2003-2004). É também possível ser infectado um pouco antes da vacinação e ficar doente com a linhagem que a vacina é suposta prevenir, uma vez que a vacina leva cerca de duas semanas para fazer efeito.

Ainda, a eficácia dessas vacinas para influenza é variável. Devido à taxa de mutação alta do vírus, uma vacina para influenza particular geralmente confere proteção para não mais do que alguns anos. Uma vacina formulada para um ano pode ser ineficaz no ano seguinte, uma vez que o vírus influenza muda rapidamente com o tempo, e linhagens diferentes se tornam dominantes.

Também, devido à ausência de enzimas de revisão de RNA, a polimerase de RNA dependente de RNA de vRNA de influenza faz um erro de inserção de nucleotídeo único mais ou menos a cada 10 mil nucleotídeos, que é o comprimento aproximado do vRNA de influenza. Desta maneira, quase todo vírus influenza recém-produzido é um mutante - mudança antigênica. A separação do genoma em oito segmentos separados de vRNA permite mistura ou reclassificação de vRNAs se mais de uma linhagem viral tiver infectado uma célula única. A mudança rápida resultante em genética viral produz mudanças antigênicas e permite que o vírus infecte novas espécies hospedeiro e rapidamente superem imunidade protetora.

Fármacos antivirais podem ser também usados para tratar influenza, com inibidores de neuraminidase sendo particularmente eficazes, mas vírus podem desenvolver resistência aos fármacos antivirais padrão.

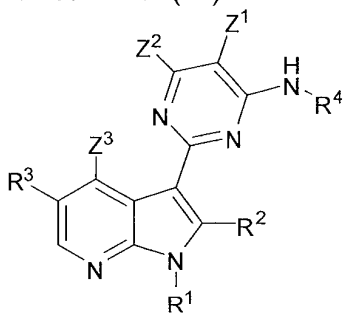
Desta maneira, ainda há uma necessidade de fármacos para tra-

tamento de infecções por influenza, tais como fármacos com janela de tratamento expandida e/ou sensibilidade reduzida a título viral.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se em geral a métodos de tratamento de influenza, a métodos de inibição da replicação de vírus influenza, a métodos de redução da quantidade de vírus influenza, a compostos e composições que podem ser empregados para tais métodos.

Em um aspecto, a presente invenção refere-se a um método de inibição de replicação de vírus influenza em uma amostra biológica ou em um paciente. Em uma modalidade, o método compreende administrar à dita amostra biológica ou paciente uma quantidade eficaz de um composto representado pela Fórmula Estrutural (**IA**):



(**IA**),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

Z^1 é -R*, -F, -Cl, -CN, -OR*, $-CO_2R^*$, $-NO_2$ ou $-CON(R^*)_2$;

Z^2 é -R*, -OR*, $-CO_2R^*$, $-NR^*_2$ ou $-CON(R^*)_2$;

Z^3 é -H, -OH, halogênio (por exemplo, -Cl ou -Br), $-NH_2$; $-NH(C_1$-C_4 alquila); $-N(C_1$-C_4 alquila$)_2$, $-O(C_1$-C_4 alquila) ou C_1-C_6 alquila que é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e $-O(C_1$-C_4 alquila);

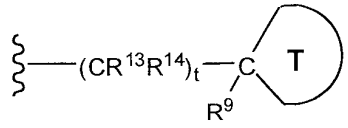
R^1 é -H ou C_1-C_6 alquila;

R^2 é -H; -F; $-NH_2$; $-NH(C_1$-C_4 alquila); $-N(C_1$-C_4 alquila$)_2$; -C=N-OH; ciclopropila que é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, $-OCH_3$, e $-CH_3$; ou C_1-C_4 alquila que é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do gru-

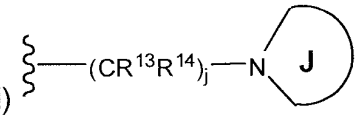
po consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e -O(C_1-C_4 alquila); e

R^3 é -H, -Cl, -F, -OH, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -Br, -CN ou C_1-C_4 alifático que é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi;

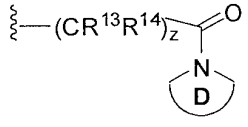
R^4 é:

i) 

onde o anel **T** é um carbociclo não-aromático C_3-C_{10} opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^A ou um heterociclo não-aromático de 3-10 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^B ou anel **T** e R^9 formam opcionalmente um carbociclo de C_5-C_{10} membros não-aromático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^A ou heterociclo não-aromático de 5-10 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^B;

ii) 

onde o anel **J** é um heterociclo não-aromático de 3-10 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^B; ou

iii) 

onde o anel **D** é um heterociclo não-aromático de 4-10 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1}; e

cada um de J^A e J^B é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, -NCO e Q^1-R^5; ou opcionalmente dois J^A e J^B, respectivamente, junto com o(s) átomo(s) ao(s) qual(ais) eles estão ligados, formam independentemente um anel de 4-8 membros (por exemplo, anel espiro ou anel fundido) que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1};

Q^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$ ou $-NRSO_2NR'-$, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$;

Y^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$, $-NRSO_2NR'-$, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$ ou $-CO_2SO_2-$;

R^5 é: i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alifático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iii) um carbociclo não-aromático C_3-C_{10} ou um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, cada um opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; ou iv) um heterociclo não-aromático de 4-10 membros ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, cada um opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{D1}; ou

R^5, junto com Q^1, forma opcionalmente um anel não-aromático, de 4-8 membros, opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; e

R^6 e R^7 são cada um independentemente -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi ou opcionalmente R^6 e R^7, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropano opcionalmente substituído com um ou mais casos de metila;

R^9 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_2-C_6 alcoxialquila, C_1-C_6 aminoalquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_1-C_6 carboxialquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H, halogênio ou C_1-

C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

opcionalmente, R^{13} e R^{14}, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropano opcionalmente substituído com um ou mais casos de metila;

R e R' são cada um independentemente -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente e independentemente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi; ou opcionalmente R', junto com R^5 e o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, forma um heterociclo não-aromático de 5-7 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1};

R^* é independentemente: i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, carbociclo C_3-C_8 não-aromático, heterociclo não-aromático de 5-6 membros, fenila, heteroarila de 5-6 membros, -O(C_1-C_6 alquila), e -C(O)(C_1-C_6-alquila); onde cada um dos ditos grupos alquila em -O(C_1-C_6 alquila) e -C(O)(C_1-C_6-alquila) é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e onde cada um dos ditos carbociclo, heterociclo, fenila e heteroarila é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; ou iii) um carbociclo não-aromático C3-C8, ou um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, cada um deles é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; e

cada um de J^{C1} e J^{D1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, -

NR^bR^c, $-C(O)R^b$, $-C(=NR)R^c$, $-C(=NR)NR^bR^c$, $-NRC(=NR)NR^bR^c$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$, $-NRSO_2NR^cR^b$, $-P(O)(OR^a)_2$, $-OP(O)(OR^a)_2$, $-P(O)_2OR^a$ e $-CO_2SO_2R^b$ ou, opcionalmente, dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com o(s) átomo(s) ao(s) qual(ais) eles estão ligados, formam independentemente um anel de 4-8 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1};

cada J^{E1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, amido, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila) e $-C(O)(C_1$-C_6-alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e

R^a é independentemente:

i) um grupo C_1-C_6 alifático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, amido, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)(C_1$-C_6-alquila), carbociclo C_3-C_8 não-aromático, heterociclo não-aromático de 4-8 membros, grupo heteroarila de 5-10 membros, e grupo arila carbocíclico de 6-10 membros; onde cada um dos ditos grupos alquila para os substituintes do grupo C_1-C_6 alifático representados por R^a é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e onde cada um dos ditos grupos carbociclo, heterociclo, heteroarila e carbocíclico para os substituintes do grupo C_1-C_6 alifático representados por R^a é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{E1};

ii) um carbociclo não-aromático C_3-C_8, ou um heterociclo não-

aromático de 4-8 membros, cada um deles é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; ou

iii) uma heteroarila de 5-10 membros, ou grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, cada um deles é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; e

R^b e R^c são cada um independentemente R^a ou -H; ou opcionalmente, R^b e R^c, junto com o átomo(s) de nitrogênio ao(s) qual(ais) eles estão ligados, formam cada um, independentemente, um heterociclo não-aromático de 5-7 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1};

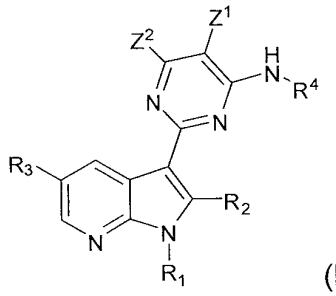
p é independentemente 1, 2, 3 ou 4;

t é 0, 1 ou 2;

j é 1 ou 2; e

z é 1 ou 2.

Em outra modalidade, o método compreende administrar à dita amostra biológica ou paciente uma quantidade eficaz de um composto representado pela Fórmula Estrutural (I):



(I),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

R^1 é -H;

R^2 é -H, $-CH_3$, $-NH_2$, $-NH(C_1\text{-}C_4$ alquila) ou $-N(C_1\text{-}C_4$ alquila)$_2$;

R^4 é: i) carbociclo não-aromático $C_3\text{-}C_{10}$ opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^A; ii) um heterociclo não-aromático de 4-10 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^B; ou iii) um grupo $C_1\text{-}C_6$ alifático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em J^C; um carbociclo não-aromático $C_3\text{-}C_8$, ou um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, cada um opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais

casos de J^A; e um grupo heteroarila de 5-10 membros, ou um heterociclo não-aromático de 4-10 membros, cada um opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^B;

cada um de J^A e J^B é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, -NCO e Q^1-R^5; ou opcionalmente dois J^A e dois J^B, respectivamente, junto com o(s) átomo(s) ao(s) qual(ais) eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1};

J^C é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR'R^5$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)NR'R^5$, $-C(O)NRC(O)OR^5$, $-NRC(O)NRC(O)OR^5$, $-NRC(O)R^5$, $-NRC(O)NR'R^5$, $-NRCO_2R^5$, $-OC(O)NR'R^5$, $-S(O)R^5$, $-SO_2R^5$. $-SO_2NR'R^5$, $-NRSO_2R^5$ e $-NRSO_2NR'R^5$;

Q^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2$-, $-SO_2NR'$-, $-NRSO_2$- ou $-NRSO_2NR'$- ou $-(CR^6R^7)_p$-Y^1-;

Y^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2$-, $-SO_2NR'$-, $-NRSO_2$- ou $-NRSO_2NR'$-;

R^5 é: i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alifático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iii) um carbociclo não-aromático C_3-C_8, ou um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, cada um opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; ou iv) um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, cada um opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{D1}. Opcionalmente, R^5, junto com Q^1, forma opcionalmente um anel não-aromático, de 5-7 membros, opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1};

cada um de J^{C1} e J^{D1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, -

NR^bR^c, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$, $-NRSO_2NR^cR^b$ e $-P(O)(OR^a)_2$-, ou opcionalmente, dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, e fundidos ao respectivo anel ao qual eles estão ligados; e

cada um de Z^1, Z^2, R^3, R^6, R^7, R, R', R*, J^{E1}, R^a, R^b, R^c e p é independentemente conforme descrito acima para a Fórmula Estrutural (**IA**).

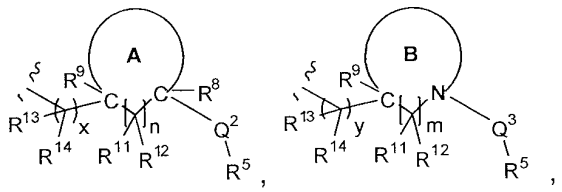
Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método de redução da quantidade de vírus influenza em uma amostra biológica ou em um paciente. O método compreende administrar à dita amostra biológica ou paciente uma quantidade eficaz de um composto representado pela Fórmula Estrutural (I) ou Fórmula Estrutural (IA), cada e independentemente conforme acima descrito.

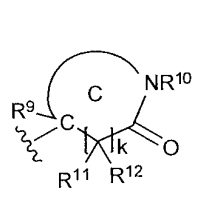
Em ainda outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método de tratamento ou prevenção de influenza em um paciente compreendendo administrar ao dito paciente uma quantidade eficaz de um composto representado pela Fórmula Estrutural (**I**) ou Fórmula Estrutural (**IA**), cada e independentemente conforme acima descrito.

Em ainda outra modalidade, a presente invenção refere-se a um composto representado pela Fórmula Estrutural (**IA**) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

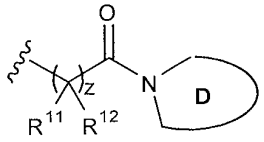
R^1 é -H, C_1-C_6 alquila, $-S(O)_2$-R" ou -C(O)OR"; ou alternativamente R^1 é -H ou C_1-C_6 alquila;

R^4 é:





ou



;

onde:

o anel **A** é carbociclo não-aromático C_3-C_{10} opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A ou heterociclo opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^B;

os anéis **B** e **C** são cada um independentemente um heterociclo de 4-10 membros, não-aromático, opcionalmente e independentemente substituído mais com um ou mais casos de J^B;

o anel **D** é um heterociclo não-aromático, de 4-10 membros, opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1}; ou

o anel **A** e R^8 formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros, não-aromático, ou o anel **A** e R^9 formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros, não-aromático, ou o anel **A** e R^{11} formam um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros, não-aromático, onde cada carbociclo é opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A, e onde cada heterociclo é opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^B; e

Q^2 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, -$NRSO_2NR$-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -$P(O)_2O$-, -CO_2SO_2- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-;

Q^3 é independentemente uma ligação, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO_2-, -C(O)NR-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -C(O)NRC(O)O- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-;

R'' é independentemente: i) uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidroxila, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6

hidroxialcóxi, e C_2-C_6 alcoxialcóxi; ou ii) um grupo C_3-C_6 carbocíclico, um grupo heteroarila de 5-6 membros, ou um grupo fenila, cada um opcionalmente e independentemente sendo substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, nitro, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila$)_2$, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_1-C_6-hidroxialquila, C_2-C_6-alcoxialquila, C_1-C_6-aminoalquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6-hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

cada um de Z^1, Z^2, Z^3, Q^1, Q^2, Q^3, Y^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R, R', R*, J^A, J^B, J^{C1}, J^{D1}, J^{E1}, R^a, R^b, R^c e p é independentemente conforme descrito acima para a Fórmula Estrutural (**IA**) para o método de inibição da replicação de vírus influenza;

n e m são cada um independentemente 0 ou 1 quando os anéis **A** e **B** são de 3-6 membros; ou n e m são cada um independentemente 0, 1 ou 2 quando os anéis **A** e **B** são de 7-10 membros;

k é 0, 1 ou 2;

x e y são cada um independentemente 0, 1 ou 2;

z é 1 ou 2; e

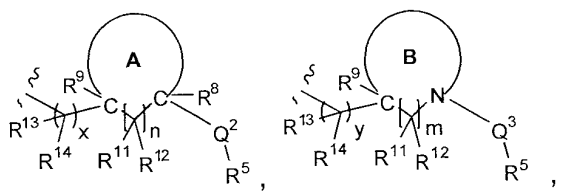
contanto que se Y^1 for uma ligação, então R^5 não é nem -H nem um grupo C_1-C_6 alifático; e

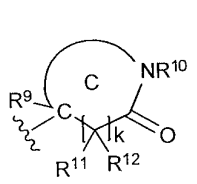
contanto que se cada Q^2 e Q^3 for independentemente uma ligação, então R^5 não é nem -H nem um grupo C_1-C_6 alifático.

Em ainda outra modalidade, a presente invenção refere-se a um composto representado pela Fórmula Estrutural (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde: os valores das variáveis de Fórmula Estrutura (I) são conforme descrito abaixo:

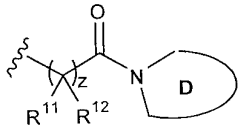
R^1 é -H, C_1-C_6 alquila, $-S(O)_2$-R" ou -C(O)OR"; ou alternativamente R^1 é -H ou C_1-C_6 alquila.

R^4 é:





, ou



;

o anel **A** é um carbociclo não-aromático C_3-C_8 opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A ou heterociclo opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^B;

os anéis **B** e **C** são cada um independentemente um heterociclo não-aromático, de 4-8 membros, opcionalmente e independentemente substituído mais com um ou mais casos de J^B;

o anel **D** é um heterociclo não-aromático, de 4-8 membros, opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1};

R'' é independentemente: i) uma C_1-C_6-alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidroxila, $-NH_2$, $-NH(C_1\text{-}C_6$ alquila), $-N(C_1\text{-}C_6$ alquila)$_2$, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi; ou ii) um grupo C_3-C_6 carbocíclico, grupo heteroarila de 5-6 membros, ou grupo fenila, cada um opcionalmente e independentemente sendo substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, nitro, $-NH_2$, $-NH(C_1\text{-}C_6$ alquila), $-N(C_1\text{-}C_6$ alquila)$_2$, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_1-C_6-hidroxialquila, C_2-C_6-alcoxialquila, C_1-C_6-aminoalquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6-hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

cada um de Z^1, Z^2, Q^1, Q^2, Q^3, Y^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R, R', R*, J^{C1}, J^{D1}, J^{E1}, R^a, R^b, R^c e p é independentemente conforme descrito acima para a Fórmula Estrutural (**I**) para o método de inibição da replicação de vírus influenza;

n e m são cada um independentemente 0 ou 1 quando os anéis **A** e **B** são de 4-6 membros; ou n e m são cada um independentemente 0, 1 ou 2 quando os anéis **A** e **B** são de 7-8 membros;

k é 0, 1 ou 2;

x e y são cada um independentemente 0, 1 ou 2;

z é 1 ou 2;

contanto que se Y^1 for uma ligação, então R^5 não seja nem -H nem um grupo C_1-C_6 alifático não-substituído; e

contanto que se cada Q^2 e Q^3 for independentemente uma ligação, então R^5 não seja nem -H nem um grupo C_1-C_6 alifático.

Em ainda outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um composto representado pela Fórmula Estrutural (**I**) ou Fórmula Estrutural (**IA**), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um carreador, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável, onde os valores das variáveis das Fórmulas Estruturais (**I**) e (**IA**) são cada e independentemente conforme acima descrito para os compostos da invenção.

A presente invenção também provê uso de um composto descrito aqui para inibição da replicação do vírus influenza em uma amostra biológica ou paciente, para redução da quantidade de vírus influenza em uma amostra biológica ou paciente ou para tratamento de influenza em um paciente.

É também provido aqui o uso de um composto descrito aqui para a fabricação de um medicamento para tratamento de influenza em um paciente, para redução da quantidade de vírus influenza em uma amostra biológica ou em um paciente ou para inibição da replicação de vírus influenza em uma amostra biológica ou paciente.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 é um gráfico mostrando as porcentagens de sobrevivência de camundongos Balb/c (4-5 semanas de vida) com o tempo para um estudo de profilaxia onde uma dose inicial de Composto 514 (100 mg/kg) ou veículo apenas (Metilcelulose 0,5%/Tween 80 0,5%) foi administrada 2 horas antes da infecção através de gavagem oral (10 mL/kg) e continuou diariamente por 5 dias.

A Figura 2 é um gráfico mostrando porcentagens de camundongos Balb/c (4-5 semanas de vida) com o tempo para um estudo de tratamento terapêutico onde o Composto 588 (200 mg/kg) ou veículo apenas foi ad-

ministrado através de gavagem oral 24 horas pós-infecção e continuou duas vezes por dia por 10 dias.

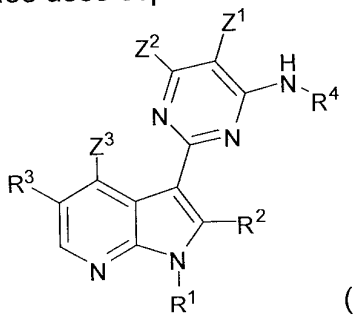
As Figuras 3-8 são tabelas mostrando alguns compostos específicos da invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

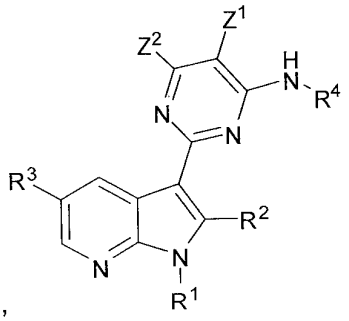
Usos de Compostos Revelados

Um aspecto da presente invenção refere-se em geral ao uso dos compostos descritos aqui ou sais farmaceuticamente aceitáveis, ou composições farmaceuticamente aceitáveis compreendendo tal composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para inibição da replicação de vírus influenza em uma amostra biológica ou em um paciente, para redução da quantidade de vírus influenza (redução do título viral) em uma amostra biológica ou em um paciente, e para tratamento de influenza em um paciente.

Em uma modalidade, a presente invenção refere-se em geral ao uso de compostos representados pela Fórmula Estrutural (I) ou Fórmula Estrutural (IA) ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos para qualquer um dos usos especificados abaixo:



(IA),



(I).

Um primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA) é independentemente como segue:

Z^1 é -R*, -F, -Cl, -CN, -OR*, $-CO_2R^*$, $-NO_2$ ou $-CON(R^*)_2$. Especificamente, Z^1 é -H, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -F, -Cl, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_6 alquila), $-CONH_2$, -CONH(C_1-C_6 alquila) ou $-CON(C_1\text{-}C_6\text{ alquila})_2$, onde cada um dos ditos grupos alquila (por exemplo, representado por C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), $-CO_2$(C_1-C_6 alquila), -CONH(C_1-C_6 alquila) e $-CON(C_1\text{-}C_6\text{ alquila})_2$) é opcionalmente e independentemente substituído

com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, Z^1 é -H, -F, -Cl, C_1-C_4 haloalquila (por exemplo, $-CF_3$), C_1-C_4 alquila, $-CH_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-O(C_1-C_4$ alquila) ou -CN. Especificamente, Z^1 é -H, -F, -Cl, $-CF_3$, C_1-C_4 alquila ou -CN. Especificamente, Z^1 é -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$ ou -CN. Especificamente, Z^1 é -H, -F ou -CN. Especificamente, Z^1 é -H ou -F.

Z^2 é -R*, -OR*, $-CO_2R^*$, $-NR^*_2$ ou $-CON(R^*)_2$. Especificamente, Z^2 é -H, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1-C_6$ alquila), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alquila) ou $-N(C_1-C_6$ alquila$)_2$, onde cada um dos ditos grupos alquila (por exemplo, representado por C_1-C_6 alquila, $-O(C_1-C_6$ alquila), $-NH(C_1-C_6$ alquila) e $-N(C_1-C_6$ alquila$)_2$) é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, Z^2 é -H, C_1-C_6 alquila ou $-O(C_1-C_6$ alquila), onde cada um dos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído. Especificamente, Z^2 é -H, ou uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída.

Z^3 na Fórmula Estrutural (IA) é -H, -OH, halogênio, $-NH_2$; $-NH(C_1-C_4$ alquila); $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$, $-O(C_1-C_4$ alquila) ou C_1-C_6 alquila que é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e $-O(C_1-C_4$ alquila). Especificamente, Z^3 é -H, $-O(C_1-C_4$ alquila) ou C_1-C_6 alquila que é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e $-O(C_1-C_4$ alquila). Especificamente, Z^3 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e $-O(C_1-C_4$ alquila). Especificamente, Z^3 é -H.

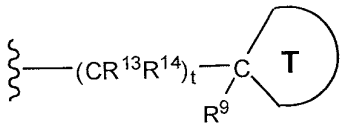
R^1 é -H ou C_{1-6} alquila. Especificamente, R^1 é -H.

R^2 é -H; -F; $-NH_2$; $-NH(C_1-C_4$ alquila); $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$; -C=N-OH; ciclopropila que é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, $-OCH_3$ e $-CH_3$; ou C_1-C_4 alquila que é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e $-O(C_1-C_4$ alquila). Especificamente, R^2 é -H, $-CH_3$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila) ou $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$, Especificamente, R^2 é -H, -F, $-CH_3$, $-CH_2OH$ ou $-NH_2$. Especificamente, R^2 é -H ou $-CH_3$,

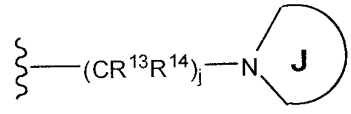
R^3 é -H, -Cl, -F, -OH, $-O(C_1-C_4$ alquila), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$, -Br, -CN ou C_1-C_4 alifático que é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, R^3 é -H, -Cl, -F, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$, -Br, $-O(C_1-C_4$ alquila), -CN, $-C_1-C_4$ haloalquila, -OH ou $-C_1-C_4$ alifático. Especificamente, R^3 é -H, -Cl, -F, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$, -Br, $-O(C_1-C_4$ alquila), $-CHCH(CH_3)$, $-CHCH_2$, -CN, $-CH_2CF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, -OH ou $-C_1-C_4$ alquila. Especificamente, R^3 é -H, -Cl, -F, -Br, -CN, $-CF_3$, $-O(C_1-C_4$ alquila), -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila) ou $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$, Especificamente, R^3 é -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ ou $-N(CH_3)_2$. Especificamente, R^3 é -H, -Cl ou -F. Especificamente, R^3 é -Cl. Especificamente, R^3 é -H, -Cl, -F, -Br, -CN, $-CF_3$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-O(C_1-C_4$ alquila), -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila) ou $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$. Especificamente, R^3 é -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ ou $-N(CH_3)_2$. Especificamente, R^3 é -F ou -Cl.

R^4 é: i) um carbociclo não-aromático C_3-C_{10} opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^A; ii) um grupo C_1-C_6 alifático (por exemplo, grupo C_1-C_6 alquila ou C_2-C_6 alquenila) opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em J^C; um carbociclo não-aromático C_3-C_8, ou um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, cada um opcionalmente e independentemente subs-

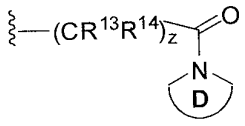
tituído com um ou mais casos de J^A; e um grupo heteroarila de 5-10 membros ou um heterociclo não-aromático de 4-10 membros, cada um opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^B; ou iii) um heterociclo não-aromático de 4-10 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^B. Especificamente, R^4 é i) um anel carbocíclico C_3-C_{10} opcionalmente substituído; ii) um grupo C_1-C_6 alifático (por exemplo, um grupo C_1-C_6 alquila ou Grupo C_2-C_6 alquenila) que é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em J^C, um carbociclo C_3-C_8 opcionalmente substituído não-aromático e um heterociclo não-aromático de 4-10 membros opcionalmente substituído; ou iii) um heterociclo não-aromático de 4-10 membros, opcionalmente substituído. Especificamente, o grupo C_1-C_6 alquila alifático representado por R^4 é substituído com $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR'R^5$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)NR'R^5$, $-C(O)NRC(O)OR^5$, $-NRC(O)NRC(O)OR^5$, $-NRC(O)R^5$, $-NRC(O)NR'R^5$, $-NRCO_2R^5$, $-OC(O)NR'R^5$, $-SOR^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR'R^5$-,$N(R)SO_2R^5$, $-NRSO_2NR'R^5$, um carbociclo C_3-C_8 opcionalmente substituído não-aromático e um heterociclo não-aromático de 4-10 membros opcionalmente substituído. Mais especificamente, R^4 é:

i) 

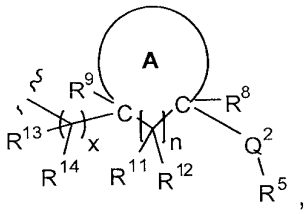
onde o anel T (incluindo anéis A, B e C descritos abaixo) é carbociclo não-aromático C_3-C_{10} opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^A ou heterociclo não-aromático de 3-10 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^B ou o anel T e R^9 opcionalmente formam um carbociclo de C_5-C_{10} membros não-aromático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^A ou heterociclo não-aromático de 5-10 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^B ;

ii) 

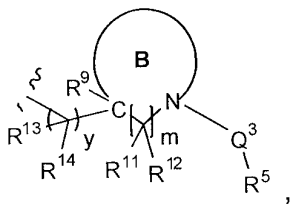
onde o anel J é heterociclo não-aromático de 3-10 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^B; ou

iii) 

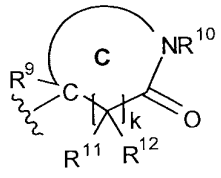
onde o anel D é um heterociclo não-aromático de 4-10 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1}. Mais especificamente, R^4 é:



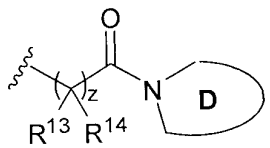
(A)



(B)



(C) , ou



(D).

R^5 é: i) -H; ii) um grupo C1-C6 alifático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iii) carbociclo não-aromático C3-C10 ou um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, cada um opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; ou iv) um heterociclo não-aromático de 4-10 membros ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, cada um opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{D1}. Especificamente, R^5 é: i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alifático (por exemplo, C_1-C_6 alquila ou grupo C_2-C_6 alquenila) opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iii) um carbociclo não-aromático C_3-C_8, ou um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, cada um opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; ou iv) ou um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, cada um opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{D1}. Opcionalmente, R^5, junto com cada um de Q^1, Q^2 e Q^3, opcionalmente e independentemente forma um anel não-aromático, 4-8 membros, opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}. É compreendido que o anel não-aromático formado com R^5 e Q^1 po-

de empregar uma porção de Q^1. Em algumas modalidades, R^5, junto com Q^2 e R^8, opcionalmente e independentemente, forma um anel não-aromático, de 5-7 membros, opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}.

Especificamente, R^5 é independentemente i) -H; ii) um grupo C_1-C_6-alquila ou C_2-C_6-alquenila opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iii) um carbociclo C_3-C_8 não-aromático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iv) um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; v) um heterociclo não-aromático de 4-8 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1}; ou vi) um anel heteroarila de 5-6 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1}. Especificamente, R^5 é independentemente i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alquila ou C_2-C_6 alquenila opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; ou iii) um heterociclo não-aromático de 4-8 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1}. Especificamente, R^5 é independentemente i) -H; ou ii) grupo C_1-C_6 alquila ou C_2-C_6 alquenila opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{C1}.

R^6 e R^7 são cada um independentemente -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi ou opcionalmente R^6 e R^7, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropano opcionalmente substituído com um ou mais casos de metila. Alternativamente, R^6 e R^7 são cada um independentemente -H ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, -C(O)OH, $-(CO)O(C_1$-C_6 alquila), $-OC(O)(C_1$-C_6 alquila), C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi ou opcionalmente R^6 e R^7, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropano opcionalmente substituído com um ou mais casos de metila. Especificamente, R^6 e R^7 são cada

um independentemente -H ou -CH_3 ou, junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, formam um anel ciclopropano.

Cada R^8 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_2-C_6 alcoxialquila, C_1-C_6 aminoalquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi; ou R^8, junto com Q^2 e R^5, opcionalmente e independentemente, forma um anel não-aromático, de 5-7 membros, opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}.

Cada R^9 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_2-C_6 alcoxialquila, C_1-C_6 aminoalquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_1-C_6 carboxialquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi; ou R^8, junto com Q^2 e R^5, opcionalmente e independentemente forma um anel não-aromático, de 5-7 membros, opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}. Especificamente, cada R^9 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_2-C_6 alcoxialquila, C_1-C_6 aminoalquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi; ou R^8, junto com Q^2 e R^5, opcionalmente e independentemente, forma um anel não-aromático, de 5-7 membros, opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}.

Opcionalmente, R^9 e o anel T formam um carbociclo de C_5-C_{10} membros não-aromático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^A ou heterociclo não-aromático de 5-10 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^B.

Especificamente, cada R^8 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$; e cada R^9 é independentemente -H ou C_1-C_4 alquila, mais especificamente, -H, -CH_3 ou -CH_2CH_3.

R^{10} é independentemente -H; ou um grupo C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi, C_2-C_6 alcoxialcóxi, carbociclo C_3-C_8 não-aromático, fenila ou um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, e um grupo heteroarila de 5-6 membros; onde cada um dos ditos grupos carbociclo, fenila, heterociclila e heteroarila para os substituintes do grupo C_1-C_6 alquila representados por R^{10} é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_2-C_6 alcoxialquila, C_1-C_6 aminoalquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi. Especificamente, R^{10} é independentemente -H, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_2-C_6-alcoxialquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_1-C_6 aminoalquila ou C_1-C_6 cianoalquila. Especificamente, R^{10} é -H ou C_1-C_6-alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, R^{10} é -H ou C_1-C_6-alquila.

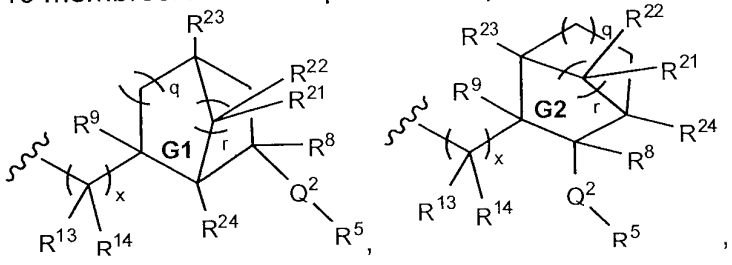
R^{11}, R^{12}, R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H, halogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi; ou, opcionalmente, R^{13} e R^{14} junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropano, opcionalmente substituído com um ou mais casos de metila. Especificamente, R^{11} e R^{12} são cada um independentemente -H ou C_1-C_4 alquila; e R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H ou C_1-C_4 alquila, ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, formam um anel ciclopropano. Especificamente, R^{11} e R^{12} são cada um

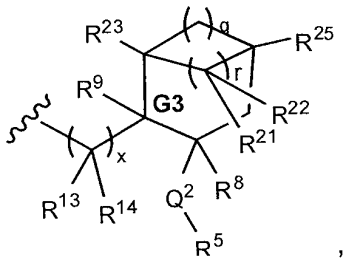
independentemente -H ou -CH_3; e R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H, -CH_3, ou -CH_2CH_3, ou, junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, formam um anel ciclopropano.

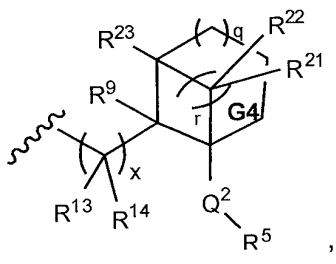
Opcionalmente R^{11} e o anel A formam um anel em ponte opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A.

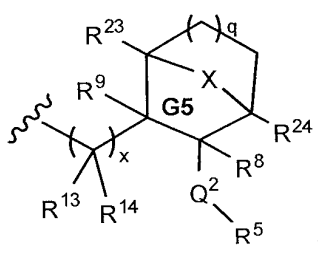
O anel A é carbociclo não-aromático C_3-C_{10} opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A ou heterociclo não-aromático de 3-10 membros opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^B. Especificamente, o Anel A é um anel carbocíclico ou heterocíclico não-aromático C_3-C_8 opcionalmente substituído. Especificamente, o Anel A é um anel carbociclo não-aromático C_3-C_8 opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A. Especificamente, o Anel A é um anel carbocíclico de 4-7 ou 5-7 membros, não-aromático, opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A. Um exemplo específico de Anel A é um anel cicloexila ou ciclopentila opcionalmente substituído.

Opcionalmente, o anel A e R^8 formam um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros, não-aromático ou o Anel A e R^9 formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros, não-aromático, o Anel A e R^{11} formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros, não-aromático, onde cada carbociclo é opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A, e onde cada heterociclo é opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^B. Em algumas modalidades, os anéis em ponte são cada um independentemente de 6-10 membros. Anéis em ponte exemplares incluem:





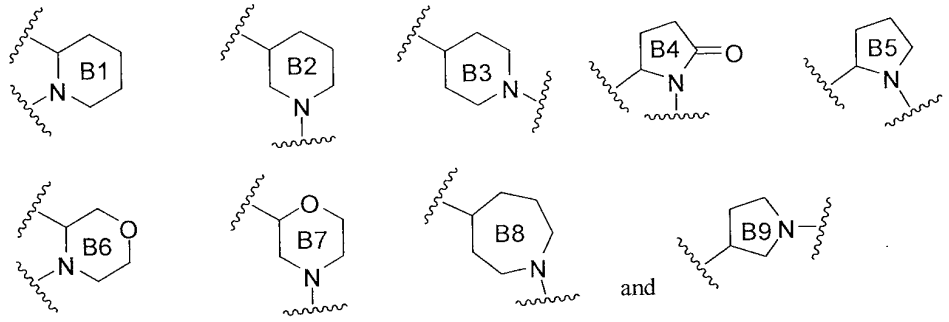
,


, ou


,

onde cada um dos anéis G1-G4 é independentemente um carbociclo em ponte não-aromático de 5-10 membros opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A, e o anel G5 é um heterociclo em ponte não-aromático de 5-10 membros opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^B; R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, e R^{25} são cada um independentemente -H, halogênio, -OH, C_1-C_6 alcóxi ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi; X é -O-, -S- ou -NR^g-; R^g é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi; q é 0, 1 ou 2; x é 0, 1 ou 2; r é 1 ou 2. Um exemplo adicional dos anéis em ponte inclui um anel adamantila.

O Anel B é um anel heterocíclico, não-aromático, de 4-10 membros, que é opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^B. Especificamente, o anel B é de 4-8 membros. Especificamente, o anel B é de 4-7 ou 5-7 membros. Exemplos específicos do Anel B incluem:

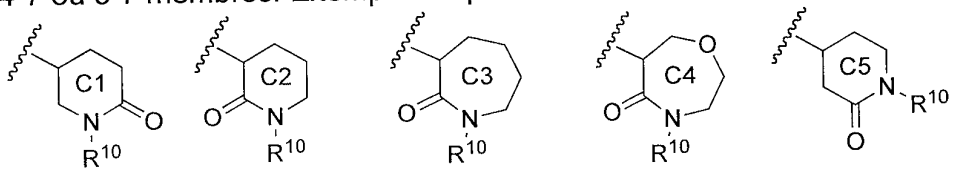


,

onde cada um dos anéis B1-B9 é opcionalmente substituído.

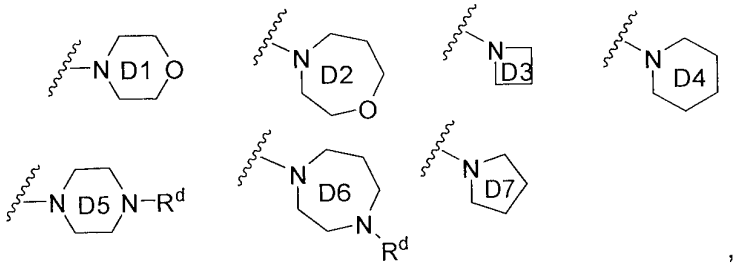
O anel C é um anel heterocíclico, não-aromático, de 4-10 mem-

bros, que é opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^B. Especificamente, o anel C é de 4-8 membros. Especificamente, o anel C é de 4-7 ou 5-7 membros. Exemplos específicos do Anel C incluem:



onde cada um dos anéis C1-C5 é opcionalmente e independentemente substituído.

O Anel D é um anel heterocíclico, não-aromático, de 4-10 membros, que é opcionalmente substituído com um ou mais casos substituintes de J^{D1}. Especificamente, o anel D é de 4-8 membros. Especificamente, o anel D é de 4-7 ou 5-7 membros. Exemplos específicos do anel D incluem:



onde cada um dos anéis D1-D7 é opcionalmente substituído.

Especificamente, cada um dos Anéis A -D é anel de 4-8 ou 4-7 membros independentemente e opcionalmente substituído.

Cada Q^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$ ou $-NRSO_2NR'-$, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$. Especificamente, cada Q^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-NRSO_2-$, $-SO_2NR'-$, $NRSO_2NR'-$ ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$. Especificamente, cada Q^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NHC(O)O-, $-C(O)N(CH_3)C(O)O$, -NHC(O)NHC(O)O-, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)O-$, -NHC(O)-, $-N(CH_3)C(O)-$, -NHC(O)NR'-,

-$N(CH_3)C(O)NR'$-, -$NHCO_2$-, -$N(CH_3)CO_2$-, -$OC(O)NR'$-, -$S(O)$-, -SO_2-, -$NHSO_2$-, -$N(CH_3)SO_2$-, -SO_2NR'- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-.

Cada Q^2 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, -$NRSO_2NR$-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -$P(O)_2O$-, -CO_2SO_2- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1. Especificamente cada Q^2 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO_2-, -$NRSO_2$-, -SO_2NR'-, NR-SO_2NR'- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-. Especificamente, cada Q^2 é independentemente -O-, -NR'-, -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -$NRSO_2$-, -SO_2NR'- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-. Especificamente, cada Q^2 é independentemente -CO_2-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -$NRSO_2$ ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-. Especificamente, cada Q^2 é independentemente -NR'-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -SO_2NR'-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OCONR'- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-. Especificamente, cada Q^2 é independentemente -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OCONR'- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-. Especificamente, cada Q^2 é independentemente -O-, -NR'-, -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, -$N(CH_3)C(O)$-, -NHC(O)NR'-, -$N(CH_3)C(O)NR'$-, -$NHCO_2$-, -$N(CH_3)CO_2$-, -OC(O)NR'-, -$NHSO_2$-, -$N(CH_3)SO_2$-, -SO_2NR'-, ou-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-. Especificamente, cada Q^2 é independentemente -CO_2-, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, -$N(CH_3)C(O)$-, -NHC(O)NR'-, -$N(CH_3)C(O)NR'$-, -$NHCO_2$-, -$N(CH_3)CO_2$-, -OC(O)NR'-, -$NHSO_2$-, -$N(CH_3)SO_2$-, -SO_2NH-, -$SO_2N(CH_3)$- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-. Especificamente, cada Q^2 é independentemente -NR'-, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, -$N(CH_3)C(O)$-, -NHC(O)NR'-, -$N(CH_3)C(O)NR'$-, -$NHCO_2$-, -$N(CH_3)CO_2$-, -OCONR'- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-. Especificamente, cada Q^2 é independentemente -C(O)NR'-, -NHC(O)-, -$N(CH_3)C(O)$-, -NHC(O)NR'-, -$N(CH_3)C(O)NR'$-, -$NHCO_2$-, -$N(CH_3)CO_2$-, -OCONR'- ou-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-.

Cada Q^3 é independentemente uma ligação, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO_2-, -C(O)NR-, -SO_2-, -$SO_2N(R)$-,

-C(O)NRC(O)O- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-. Especificamente, cada Q^3 é independentemente uma ligação, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO_2-, -C(O)NR'-, -SO_2- , -SO_2NR'-, -C(O)NRC(O)O- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-. Especificamente, cada Q^3 é independentemente -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NR'-, -SO_2-, -SO_2NR'-, -C(O)NRC(O)O- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-. Especificamente, cada Q^3 é independentemente -C(O)-, -CO_2- , -C(O)NH-, -C(O)N(CH_3)-, -SO_2- , -SO_2NH-, -SO_2N(CH_3)-, -C(O)NHC(O)O-, -C(O)N(CH_3)C(O)O- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-. Especificamente, cada Q^3 é independentemente -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NR'-, -C(O)NHC(O)O- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-. Especificamente, cada Q^3 é independentemente -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NR'- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-.

Opcionalmente, Q^2 e Q^3, junto com R^5, cada e independentemente podem formar um anel não-aromático, de 5-7 membros, opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}. É compreendido que o anel não-aromático formado com R^5 e Q^2 pode empregar uma porção de Q^2. É também compreendido que o anel não-aromático formado com R^5 e Q^3 pode empregar uma porção de Q^3.

Cada Y^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO_2-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, -NRSO_2NR-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -$P(O)_2$O- ou -CO_2SO_2-. Especificamente cada Y^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO_2-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2NR'-, -NRSO_2-, -NRSO_2NR'-, -NRC(O)NRC(O)O- ou -C(O)NRC(O)O-. Especificamente, cada Y^1 é independentemente uma ligação, -O-, -NR'-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO_2-, -OC(O)NR'-, -NRC(O)NHC(O)O- ou -C(O)NHC(O)O-. Especificamente, cada Y^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, -N(CH_3)C(O)-, -NHC(O)NR'-, -N(CH_3)C(O)NR'-, -NHCO_2-, -N(CH_3)CO_2-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO_2-, -NHSO_2-, -N(CH_3)SO_2-, -SO_2NH-, SO_2N(CH_3)-, -NHSO_2NH-, -N(CH_3)SO_2NH-, -N(CH_3)SO_2N(CH_3)-, -C(O)NHC(O)O-, -C(O)N(CH_3)C(O)O-, -NHC(O)NHC(O)O- ou

$-N(CH_3)C(O)NHC(O)O-$. Especificamente, cada Y^1 é independentemente uma ligação, -O-, -NR'-, -C(O)NR'-, -NHC(O)-, $-N(CH_3)C(O)-$, -NHC(O)NR'-, $-N(CH_3)C(O)NR'-$, $-NHCO_2-$, $-N(CH_3)CO_2-$, -OC(O)NR'-, -C(O)NHC(O)O- ou -NHC(O)NHC(O)O-.

Cada um de J^A e J^B é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, -NCO e Q^1-R^5; ou opcionalmente dois J^A e dois J^B, respectivamente, junto com o(s) átomo(s) de carbono ao(s) qual(ais) eles estão ligados, formam independentemente um anel de 4-8 membros (por exemplo, anel espiro ou anel fundido) que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}. Especificamente cada um de J^A e J^B é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, -NCO e Q^1-R^5; ou opcionalmente dois J^A e dois J^B, respectivamente, junto com o(s) átomo(s) ao(s) qual(ais) eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}. O anel de 5-7 membros formado com J^A ou J^B pode ser aromático ou não-aromático. O anel de 5-7 membros formado com J^A ou J^B pode ser opcionalmente fundido ao anel ao qual ele está ligado. Em algumas modalidades, o anel de 5-7 membros pode ser opcionalmente um anel espiro formado por dois J^A gêmeos e dois J^B gêmeos, respectivamente.

J^C é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, -OR^5, -SR^5, -$NR'R^5$, -$C(O)R^5$, -CO_2R^5, -$OC(O)R^5$, -$C(O)NR'R^5$, -$C(O)NRC(O)OR^5$, -$NRC(O)NRC(O)OR^5$, -$NRC(O)R^5$, -$NRC(O)NR'R^5$, -$NRCO_2R^5$, -$OC(O)NR'R^5$, -$S(O)R^5$, -SO_2R^5, -$SO_2NR'R^5$, -$NRSO_2R^5$, -$NRSO_2NR'R^5$ e -$P(O)(OR^a)_2$-. Especificamente, J^C é independentemente selecionado do grupo consistindo em -OR^5, -SR^5, -$NR'R^5$, -$C(O)R^5$, -CO_2R^5, -$OC(O)R^5$, -$C(O)NR'R^5$, -$C(O)NRC(O)OR^5$, -$NRC(O)NRC(O)OR^5$, -$NRC(O)R^5$, -$NRC(O)NR'R^5$, -$NRCO_2R^5$, -$OC(O)NR'R^5$, -$S(O)R^5$, -SO_2R^5, -$SO_2NR'R^5$, -$NRSO_2R^5$ e -$NRSO_2NR'R^5$. Especificamente, J^C é selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, -OR^5, -$NR'R^5$, -$C(O)R^5$, -CO_2R^5, -$OC(O)R^5$, -$C(O)NR'R^5$, -$C(O)NRC(O)OR^5$, -$NRC(O)R^5$, -$NRC(O)NR'R^5$, -$NRCO_2R^5$ e -$OC(O)NR'R^5$. Especificamente, J^C é seleciona-

do do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, $-OR^5$, $-NR'R^5$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)NR'R^5$ e $-NRC(O)R^5$. Especificamente, J^C é selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, $-OR^5$, $-NR'R^5$, $-C(O)NR'R^5$ e $-NRC(O)R^5$. Especificamente, J^C é selecionado do grupo consistindo em $-OR^5$, $-NR'R^5$, $-C(O)NR'R^5$ e $-NRC(O)R^5$.

Cada um de J^{C1} e J^{D1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(=NR)R^c$, $-C(=NR)NR^bR^c$, $-NRC(=NR)NR^bR^c$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$, $-NRSO_2NR^cR^b$, $-P(O)(OR^a)_2$, $-OP(O)(OR^a)_2$-, $-P(O)_2(OR^a)$, e $-CO_2SO_2R^b$ ou, opcionalmente, dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com o(s) átomo(s) ao(s) qual(ais) eles estão ligados, formam independentemente um anel de 4-8 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}. Especificamente, cada um de J^{C1} e J^{D1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$, e $-NRSO_2NR^cR^b$.

Opcionalmente, dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1} e fundido ao respectivo anel ao qual eles estão ligados. É compreendido que seleções de valores de cada J^{C1} e J^{D1} são aqueles que resultam na formação de compostos estáveis ou quimicamente possíveis. Por exemplo, valores adequados de cada J^{C1} e J^{D1} em um átomo de carbono incluem independentemente halogênio, ciano, oxo, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$ e $-NRSO_2NR^cR^b$; e valores adequados de J^{D1} em um átomo de nitrogênio in-

cluem R^a, $-SO_2R^a$, $-SO_2N(R)R^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$ e $-C(O)NR(OR^b)$. Exemplos específicos de cada J^{C1} e J^{D1} em um átomo de carbono incluem independentemente halogênio, ciano, oxo, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$ e $-OCONHR^c$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-C(O)NH(OR^b)-$, $C(O)N(CH_3)(OR^b)$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$ e $-N(CH_3)SO_2R^b$. Exemplos específicos de cada J^{D1} em um átomo de nitrogênio incluem independentemente R^a, $-SO_2R^a$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NHR^c$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-C(O)NH(OR^b)-$ e $-C(O)N(CH_3)(OR^b)$. Exemplos mais específicos de cada J^{C1} e J^{D1} em um átomo de carbono incluem independentemente halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-O(C_1$-C_4 alquila), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 alquila), $-OC(O)(C_1$-C_4 alquila), $-C(O)O(C_1$-C_4 alquila), C_3-C_6 cicloalquila e $-CO_2H$, onde cada um dos ditos grupos alquila (por exemplo, representados por C_1-C_4 alquila, $-O(C_1$-C_4 alquila), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 alquila), $-OC(O)(C_1$-C_4 alquila), $-C(O)O(C_1$-C_4 alquila) e C_3-C_6 cicloalquila) é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 alquila), $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Exemplos mais específicos de cada J^{D1} em um átomo de nitrogênio incluem independentemente halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-C(O)(C_1$-C_4 alquila), $-C(O)O(C_1$-C_4 alquila) e C_3-C_6 ciclo(alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 alquila), $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Cada J^{E1} é independentemente selecionado do grupo consistin-

do em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, amido, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila) e -C(O)(C_1-C_6-alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, cada J^{E1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -C(O)(C_1-C_6-alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alquila), -C(O)N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_6-alquila), -C(O)O(C_1-C_6 alquila), -OC(O)(C_1-C_6 alquila), -NHC(O)(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)C(O)(C_1-C_6 alquila) e -CO_2H, onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. É compreendido que seleções de J^{E1} adequados são aqueles que resultam na formação de compostos estáveis e quimicamente possíveis. Por exemplo, substituintes adequados em um átomo de carbono incluem independentemente halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -C(O)(C_1-C_6-alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alquila), -C(O)N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_6-alquila), -C(O)O(C_1-C_6 alquila), -OC(O)(C_1-C_6 alquila), -NHC(O)(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)C(O)(C_1-C_6 alquila) e -CO_2H, onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Por exemplo, substituintes adequados em um átomo de hidrogênio incluem independentemente C_1-C_6 alquila, -C(O)NH(C_1-C_6 alquila), -C(O)N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_6-alquila) e -C(O)O(C_1-C_6 alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente

substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

R e R' são cada um independentemente -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente e independentemente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi. Especificamente, R e R' são cada um independentemente -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquila$)_2$, $-C(O)O(C_1-C_6$ alquila), $-OC(O)(C_1-C_6$ alquila), $-CO_2H$, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_1-C_6 alcoxialcóxi. Especificamente, R e R' são cada um independentemente -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquila$)_2$, e $-O(C_1-C_6$ alquila). Especificamente, R e R' são cada um independentemente -H ou C_1-C_6 alquila (por exemplo, $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$).

Opcionalmente R', junto com R^5 e o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, forma um anel heterocíclico, não-aromático, de 5-7 membros, opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1}. Especificamente, o heterociclo não-aromático é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquila$)_2$, $-O(C_1-C_6$ alquila), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ alquila), $-C(O)N(C_1-C_6$ alquila$)_2$, $-C(O)(C_1-C_6$-alquila), $-OC(O)(C_1-C_6$ alquila), $-NHC(O)(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquila$)C(O)(C_1-C_6$ alquila) e $-CO_2R^b$; onde cada um dos ditos grupos alquila e alquenila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano,

hidróxi, oxo, -NH_2, -$NH(C_1$-C_4 alquila), -$N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, -$OCO(C_1$-C_4 alquila), -$C(O)(C_1$-C_4 alquila-, -CO_2H, -$CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, o heterociclo não-aromático é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -$O(C_1$-C_4 alquila), -NH_2, -$NH(C_1$-C_4 alquila), -$N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, -$OCO(C_1$-C_4 alquila), -$C(O)(C_1$-C_4 alquila-, -CO_2H e -$CO_2(C_1$-C_4 alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -$NH(C_1$-C_4 alquila), -$N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, -$OCO(C_1$-C_4 alquila), -CO_2H, -$CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Cada R^* é independentemente: i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, carbociclo não-aromático C_3-C_8, heterociclo não-aromático de 5-6 membros, fenila, heteroarila de 5-6 membros, -$O(C_1$-C_6 alquila) e -$C(O)(C_1$-C_6-alquila); onde cada um dos ditos grupos alquila (por exemplo, representado por -$O(C_1$-C_6 alquila) e -$C(O)(C_1$-C_6-alquila)) é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -$NH(C_1$-C_4 alquila), -$N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, -$OCO(C_1$-C_4 alquila), -$CO(C_1$-C_4 alquila), -CO_2H, -$CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e onde cada um do dito carbociclo C_3-C_8 não-aromático, heterociclo não-aromático de 5-6 membros, fenila e heteroarila de 5-6 membros é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; ou iii) um carbociclo não-aromático C_3-C_8, ou um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, cada um deles é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}. Especificamente, cada R* é independentemente: i) -H; ii) C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 aminoalcóxi, C_1-C_4 cianoalcóxi, C_1-C_4 hidroxialcóxi e C_2-C_4 alcoxialcóxi; ou iii) um anel

carbocíclico de 3-7 membros opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 cianoalquila, C_2-C_4 alcoxialquila, C_1-C_4 aminoalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 aminoalcóxi, C_1-C_4 cianoalcóxi, C_1-C_4 hidroxialcóxi, e C_2-C_4 alcoxialcóxi. Especificamente, cada R* é i) -H, ii) C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; ou iii) um anel carbocíclico de 3-7 membros opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila), C_1-C_4 alcóxi e C_1-C_6 alquila, onde cada alquila é opcionalmente e independentemente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Cada R^a é independentemente: i) um grupo C_1-C_6 alifático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, amido, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)(C_1$-C_6-alquila), carbociclo C_3-C_8 não-aromático, heterociclo não-aromático de 4-8 membros, grupo heteroarila de 5-10 membros e grupo arila carbocíclico de 6-10 membros; onde cada um dos ditos grupos alquila para os substituintes do grupo C_1-C_6 alifático representados por R^a é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e onde cada um dos ditos grupos carbociclo, heterociclo, heteroarila e carbocíclico para os substituintes do grupo C_1-C_6 alifático represen-

tados por R^a é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; ii) um carbociclo não-aromático C_3-C_8, ou um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, cada um deles é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; iii) uma heteroarila de 5-10 membros, ou grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, cada um deles é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{E1},

Alternativamente, cada R^a é independentemente: i) um grupo C_1-C_6 alifático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-C(O)O(C_1$-C_6-alquila), $-OC(O)(C_1$-C_6-alquila), $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-NHC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$C(O)(C_1$-C_6 alquila), $-O(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)(C_1$-C_6-alquila), Carbociclo C_3-C_8 não-aromático, arila carbocíclica de 6-10 membros, heterociclo não-aromático de 4-8 membros e heteroarila de 5-10 membros; onde cada um dos ditos grupos alquila para os substituintes do grupo C_1-C_6 alifático representados por R^a é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e onde cada um dos ditos grupos carbociclo, fenila, heterociclo não-aromático e heteroarila para os substituintes do grupo C_1-C_6 alifático representados por R^a é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_6 alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-C(O)O(C_1$-C_6-alquila), $-OC(O)(C_1$-C_6-alquila), $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-NHC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$C(O)(C_1$-C_6 alquila), $-O(C_1$-C_6 alquila) e $-C(O)(C_1$-C_6-alquila), cada um dos ditos grupos alquila sendo opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo,

$-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi; ii) um grupo carbocíclico não-aromático C_3-C_8, ou grupo heterocíclico, não-aromático, de 4-8 membros, cada um deles é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_6 alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquila)$_2$, $-C(O)O(C_1-C_6$-alquila), $-OC(O)(C_1-C_6$-alquila), $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ alquila), $-C(O)N(C_1-C_6$ alquila)$_2$, $-NHC(O)(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquila)$C(O)(C_1-C_6$ alquila), $-O(C_1-C_6$ alquila) e $-C(O)(C_1-C_6$-alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi; ou iii) um grupo heteroarila de 5-10 membros ou um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, cada um deles é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_6 alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquila)$_2$, $-C(O)O(C_1-C_6$-alquila), $-OC(O)(C_1-C_6$-alquila), $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ alquila), $-C(O)N(C_1-C_6$ alquila)$_2$, $-NHC(O)(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquila)$C(O)(C_1-C_6$ alquila), $-O(C_1-C_6$ alquila) e $-C(O)(C_1-C_6$-alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Especificamente, R^a é independentemente: i) um grupo C1-C6 alifático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio; ciano; hidróxi; oxo; $-NH_2$; $-NH(C_1-C_6$ alquila); $-N(C_1-C_6$ alquila)$_2$; $-C(O)O(C_1-C_6$-alquila); $-OC(O)(C_1-C_6$-alquila); $-CO_2H$; $-O(C_1-C_6$ alquila); $-C(O)(C_1-C_6$-alquila); e um grupo carbocíclico não-aromático C_3-C_7, grupo fenila, grupo heterocíclico não-aromático de 4-7 membros ou grupo heteroarila de 5-6 membros, cada

um deles é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_6 alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila$)_2$, $-C(O)O(C_1$-C_6-alquila), $-OC(O)(C_1$-C_6-alquila), $-CO_2H$, $-O(C_1$-C_6 alquila) e $-C(O)(C_1$-C_6-alquila); ii) um grupo carbocíclico não-aromático C_3-C_7 opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_6 alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila$)_2$, $-C(O)O(C_1$-C_6-alquila), $-OC(O)(C_1$-C_6-alquila), $-CO_2H$, $-O(C_1$-C_6 alquila) e $-C(O)(C_1$-C_6-alquila); iii) um grupo heterocíclico não-aromático, de 4-7 membros, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_6 alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila$)_2$, $-C(O)O(C_1$-C_6-alquila), $-OC(O)(C_1$-C_6-alquila), $-CO_2H$, $-O(C_1$-C_6 alquila) e $-C(O)(C_1$-C_6-alquila); iv) um grupo heteroarila de 5-6 membros ou um grupo fenila, cada um deles é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_6 alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila$)_2$, $-C(O)O(C_1$-C_6-alquila), $-OC(O)(C_1$-C_6-alquila), $-CO_2H$, $-O(C_1$-C_6 alquila) e $-C(O)(C_1$-C_6-alquila). Cada um dos grupos alquila referidos nos valores de R^a, incluindo seus substituintes, independentemente e opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Especificamente, o grupo C_1-C_6 alifático opcionalmente substituído representado por R^a é um grupo C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído.

R^b e R^c são cada um independentemente R^a ou -H; ou, opcionalmente, R^b e R^c, junto com o(s) átomo(s) de nitrogênio ao(s) qual(ais) eles estão ligados (por exemplo, representados por $-NR^bR^c$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$ ou $-OCONR^bR^c$), cada um independentemente forma um anel heterocíclico, de 5-7 membros, não-aromático, que é opcionalmente substi-

tuído com um ou mais casos de J^{E1}. Substituintes específicos adequados para o anel heterocíclico formado com R^b e R^c incluem independentemente halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, amido, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_2-C_6-alcoxialquila, C_1-C_6 aminoalquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi, C_2-C_6 alcoxialcóxi e -C(O)(C_1-C_6-alquila). Substituintes adequados para o anel heterocíclico formado com R^b e R^c incluem independentemente halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 hidroxialcóxi, C_2-C_4 alcoxialcóxi, -CO_2(C_1-C_4 alquila), -OC(O)(C_1-C_4 alquila) e -CO_2H.

É compreendido que seleções de substituintes adequados para o anel heterocíclico formado com R^b e R^b são aqueles que resultam na formação de compostos estáveis ou quimicamente possíveis. Por exemplo, substituintes adequados em um átomo de carbono incluem independentemente halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_2-C_6 alcoxialquila, C_1-C_6 aminoalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6-aminoalcóxi, C_1-C_6-cianoalcóxi, C_1-C_6-hidroxialcóxi, C_2-C_6-alcoxialcóxi, -C(O)(C_1-C_6-alquila), -C(O)O(C_1-C_6-alquila), -OC(O)(C_1-C_6-alquila), -CO_2H, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alquila), -C(O)N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -NHC(O)(C_1-C_6 alquila) e -N(C_1-C_6 alquila)C(O)(C_1-C_6 alquila). Em outro exemplo, substituintes adequados em um átomo de carbono incluem independentemente halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 haloalcóxi, C_2-C_4 hidroxialcóxi, C_2-C_4 alcoxialcóxi, -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2(C_1-C_4 alquila) e -CO_2H. Por exemplo, substituintes adequados em um átomo de nitrogênio incluem independentemente C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_2-C_6 alcoxialquila, C_1-C_6 aminoalquila, C_1-C_6 cianoalquila, -C(O)(C_1-C_6-alquila), -C(O)O(C_1-C_6-alquila), -OC(O)(C_1-C_6-alquila), -CO_2H, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alquila e -C(O)N(C_1-C_6 alquila)$_2$. Em outro exemplo, substituintes adequados em um átomo de nitrogênio in-

cluem independentemente C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 haloalcóxi, C_2-C_4 hidroxialcóxi, -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2(C_1-C_4 alquila) e -CO_2H.

Cada R^d é independentemente -H, C_1-C_6 alquila ou -C(O)(C_1-C_6 alquila), onde cada uma da dita porção alquila é opcionalmente e independentemente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, cada R^d é independentemente -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados de halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

p é independentemente 1, 2, 3 ou 4. Especificamente, p é independentemente 1 ou 2.

k, n e m são cada um independentemente 0, 1 ou 2. Alternativamente, quando os anéis A e B são de 3-6 membros, n e m são cada um independentemente 0 ou 1; e k é independentemente 0, 1 ou 2; e quando os anéis A e B são de 7-8 membros, n e m são cada um independentemente 0, 1 ou 2; e k é independentemente 0, 1 ou 2.

x e y são cada um independentemente 0, 1 ou 2.

z é 1 ou 2.

Um segundo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA) é como segue:

R^2 é -H ou -CH_3,

R^3 é -H, -Cl, -F, -Br, -CN, -CF_3, -O(C_1-C_4 alquila), -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$.

Valores das variáveis restantes das Fórmulas Estruturais (I) e (I-A), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme descrito acima para o primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um terceiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e

(IA) é como segue:

R^2 é -H ou $-CH_3$,

R^4 é i) um anel carbocíclico C_3-C_{10} opcionalmente substituído; ii) um grupo C_1-C_6 alifático (por exemplo, C_1-C_6 alquila ou grupo C_2-C_6 alquenila) que é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em J^C, Carbociclo C_3-C_8 não-aromático, opcionalmente substituído, e um heterociclo não-aromático de 4-10 membros, opcionalmente substituído; ou iii) um heterociclo não-aromático de 4-10 membros, opcionalmente substituído.

Valores das variáveis restantes das Fórmulas Estruturais (I) e (I-A), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente descritos acima para o primeiro conjunto de variáveis das Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um quarto conjunto de variáveis das Fórmulas Estruturais (I) e (IA) é como segue:

R^2 é -H ou $-CH_3$,

R^3 é -H, -Cl, -F, -Br, -CN, $-CF_3$, $-O(C_1$-C_4 alquila), -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila) ou $-N(C_1$-C_4 alquila$)_2$.

R^4 é selecionado das fórmulas A-D mostradas acima.

As variáveis restantes das Fórmulas Estruturais (I) e (IA), incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro conjunto de variáveis das Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um quinto conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (I-A) é como segue:

R^2 é -H ou $-CH_3$,

R^3 é -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-NH_2$, -NHMe ou $-NMe_2$,

R^4 é i) um anel carbocíclico C3-C10 opcionalmente substituído; ii) um grupo C_1-C_6 alifático (por exemplo, C_1-C_6 alquila ou Grupo C_2-C_6 alquenila) que é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em J^C, um carbociclo C_3-C_8 não-aromático, opcionalmente substituído, e um

heterociclo não-aromático de 4-10 membros, opcionalmente substituído; ou iii) um heterociclo não-aromático de 4-10 membros, opcionalmente substituído.

Valores das variáveis restantes das Fórmulas Estruturais (I) e (I-A), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito para o primeiro conjunto de variáveis das Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um sexto conjunto variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA) é como segue:

R^2 é -H ou $-CH_3$,

R^3 é -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, ou $-N(CH_3)_2$,

R^4 é selecionado das fórmulas A-D mostradas acima.

Valores das variáveis restantes das Fórmulas Estruturais (I) e (I-A), incluindo valores específicos, são cada um e independentemente como cada um e independentemente conforme acima descrito para o primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um sétimo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA) é como segue:

R^2 é -H ou $-CH_3$,

R^3 é -H, -F ou -Cl.

R^4 é i) um anel carbocíclico C_3-C_{10} opcionalmente substituído; ii) um grupo C_1-C_6 alifático (por exemplo, C_1-C_6 alquila ou Grupo C_2-C_6 alquenila) que é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em J^C, um carbociclo C_3-C_8 não-aromático, opcionalmente substituído, e um heterociclo não-aromático de 4-10 membros, opcionalmente substituído; ou iii) um heterociclo não-aromático de 4-10 membros, opcionalmente substituído.

Valores das variáveis restantes das Fórmulas Estruturais (I) e (I-A), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente como cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro conjunto de variáveis das Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um oitavo conjunto de variáveis de Fórmula Estrutura I é como

segue:

R^2 é -H ou -CH_3,

R^3 é -H, -F ou -Cl.

R^4 é selecionado das fórmulas A-D mostradas acima.

Valores das variáveis restantes das Fórmulas Estruturais (I) e (I-A), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente como cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro conjunto de variáveis das Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um nono conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA) é como segue:

R^2 é -H.

R^3 é -H ou -Cl.

R^4 é i) um anel carbocíclico C_3-C_{10} opcionalmente substituído; ii) um grupo C1-C6 alifático (por exemplo, C_1-C_6 alquila ou Grupo C_2-C_6 alquenila) que é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em J^C, um carbociclo não-aromático C_3-C_8 e um heterociclo não-aromático de 4-10 membros, opcionalmente substituído; ou iii) um heterociclo não-aromático de 4-10 membros, opcionalmente substituído.

Valores das variáveis restantes das Fórmulas Estruturais (I) e (I-A), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente como cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro conjunto de variáveis das Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um décimo conjunto de variáveis das Fórmulas Estruturais (I) e (IA) é como segue:

R^2 é -H.

R^3 é -H ou -Cl.

R^4 é selecionado das fórmulas A-D mostradas acima.

Valores das variáveis restantes das Fórmulas Estruturais (I) e (I-A), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente como cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro conjunto de variáveis das Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um décimo primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA) é como segue:

Cada um de R^2, R^3 e R^4 é independentemente conforme descrito nos primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto, sexto, sétimo, oitavo, novo ou décimo conjunto de variáveis das Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Z^1 é -H, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -F, -Cl, -CN, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_6 alquila), -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_6 alquila) ou -CON(C_1-C_6 alquila)$_2$; e Z^2 é -H, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), ou -N(C_1-C_6 alquila)$_2$; onde cada um dos ditos grupos alquila (por exemplo, representados por C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -CO_2(C_1-C_6 alquila), -NH(C_1-C_6 alquila) e -N(C_1-C_6 alquila)$_2$) é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Valores das variáveis restantes das Fórmulas Estruturais (I) e (IA), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito para o primeiro conjunto de variáveis das Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um décimo segundo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA) é como segue:

Cada um de R^2, R^3 e R^4 é independentemente conforme descrito no primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto, sexto, sétimo, oitavo, novo ou décimo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Z^1 é -H, -F, -Cl, C_1-C_4 haloalquila (por exemplo, -CF_3), C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila) ou -CN.

Z^2 é -H, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila) ou -N(C_1-C_6 alquila)$_2$; onde cada um dos ditos grupos alquila (por exemplo, representados por C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH(C_1-C_6 alquila) e -N(C_1-C_6 alquila)$_2$) é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4

alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Valores das variáveis restantes das Fórmulas Estruturais (I) e (I-A), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro conjunto de variáveis das Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um décimo terceiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA) é como segue:

Cada um de R^2, R^3 e R^4 é independentemente conforme descrito no primeiro conjunto, segundo conjunto, terceiro conjunto, quarto conjunto, quinto conjunto, sexto conjunto, sétimo conjunto, oitavo conjunto, nono conjunto ou décimo conjunto de variáveis das Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Z^1 é -H, -F, -Cl, C_1-C_4 haloalquila (e.g, -CF_3), C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila) ou -CN.

Z^2 é -H ou a C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Valores das variáveis restantes das Fórmulas Estruturais (I) e (I-A), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito para o primeiro conjunto de variáveis das Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um décimo quarto conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA) é como segue:

Cada um de R^2, R^3 e R^4 é independentemente conforme descrito no primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto, sexto, sétimo, oitavo, nono ou décimo conjunto de variáveis das Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Z^1 é -H, -F, -Cl, -CF_3, -CH_3, ou -CN.

Z^2 é -H ou a C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alqui-

la)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Valores das variáveis restantes das Fórmulas Estruturais (I) e (I-A), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito para o primeiro conjunto de variáveis das Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Em um décimo quinto conjunto de Fórmulas Estruturais (I) e (IA), valores das variáveis, exceto R*, R e R', de Fórmulas Estruturais (I) e (IA), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito no primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto, sexto, sétimo, oitavo, nono, décimo, décimo primeiro, décimo segundo, décimo terceiro ou décimo quarto conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA); e, onde aplicável:

cada R* é independentemente: i) -H; ii) C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; ou iii) um anel carbocíclico de 3-7 membros opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila), C_1-C_4 alcóxi e C_1-C_6 alquila, onde cada alquila é opcionalmente e independentemente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e

R e R' são cada um independentemente -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$ e -O(C_1-C_6 alquila); ou opcionalmente R', junto com R^5 e o átomo de nitrogênio al qual eles estão ligados, forma um

anel heterocíclico, não-aromático, de 5-7 membros, opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1}.

Um décimo sexto conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA) é como segue:

Cada um de J^A e J^B é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, e Q^1-R^5; ou opcionalmente dois J^A e dois J^B, respectivamente, junto com o(s) átomo(s) ao(s) qual(ais) eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1} e fundido ao anel ao qual eles estão ligados.

Q^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2NR'-, -$NRSO_2$-, ou -$NRSO_2$NR'- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-.

Cada um de J^{C1} e J^{D1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO_2R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NRC(O)R^b, -C(O)NR^bR^c, -NRC(O)NR^bR^c, -NRC(O)OR^b, -OCONR^bR^c, -C(O)$NRCO_2R^b$, -NRC(O)NRC(O)OR^b, -C(O)NR(OR^b), -$SO_2NR^cR^b$, -$NRSO_2R^b$ e -$NRSO_2NR^cR^b$ ou, opcionalmente, dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, e fundidos ao respectivo anel ao qual eles estão ligados.

Valores das variáveis restantes das Fórmulas Estruturais (I) e (I-A), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito para primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto, sexto, sétimo, oitavo, nono, décimo, décimo primeiro, décimo segundo, décimo terceiro ou décimo quarto conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um décimo sétimo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA) é como segue:

R^1 é -H.

R^2 é -H, $-CH_3$, $-CH_2OH$ ou $-NH_2$. Alternativamente R^2 é -H ou $-CH_2OH$.

R^3 é -H, -F, -Cl, C_{1-4} alquila ou C_{1-4} haloalquila. Alternativamente, R^3 é -H, -F ou -Cl.

Z^1 é -H, -F ou -Cl.

Z^2 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e -O(C_1-C_4 alquila).

Z^3 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e -O(C_1-C_4 alquila).

As variáveis restantes são conforme acima descrito em qualquer conjunto de variáveis para as Fórmulas Estruturais (IA) e (I) conforme aplicável.

Um décimo oitavo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA) é como segue:

R^1 é -H.

R^2 é -H ou $-CH_2OH$.

R^3 é -H, -F ou -Cl. Alternativamente R^3 é -F ou -Cl.

Z^1 é -H, -F ou -Cl.

Z^2 e Z^3 são -H.

As variáveis restantes são cada e independentemente conforme descrito acima em qualquer conjunto de variáveis para as Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um décimo nono conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA) é como segue:

R^5 é: i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído; iii) um carbociclo não-aromático C_3-C_7, opcionalmente substituído; iv) um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído; v) um grupo fenila opcionalmente substituído; vi) um anel heteroarila de 5-6 membros opcionalmente substituído; ou opcionalmente, junto com R e o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um heterociclo não-

aromático opcionalmente substituído, de 5-7 membros; e

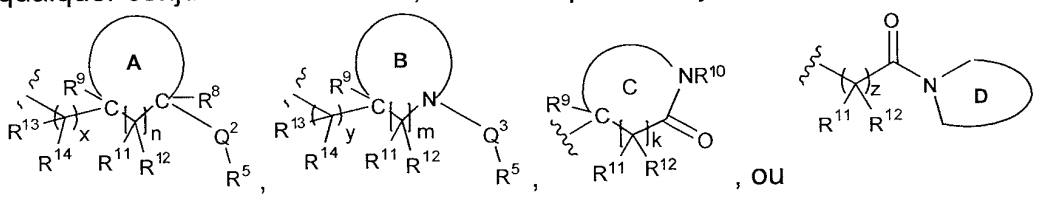
o dito grupo alquila representado por R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila), C_1-C_4 alcóxi, $-NRCO(C_1-C_4$ alquila), $-CONR(C_1-C_4$ alquila), $-NRCO_2(C_1-C_4$ alquila), um carbociclo não-aromático C_3-C_7 opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{EI}, um heterociclo não-aromático de 4-7 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{EI}; e uma fenila opcionalmente substituída com um ou mais casos de J^{EI}; e

onde cada um dos ditos carbociclo, heterociclo, fenila e heteroarila representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-O(C_1-C_4$ alquila), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ alquila), $-OC(O)(C_1-C_4$ alquila), $-C(O)O(C_1-C_4$ alquila) e $-CO_2H$, onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

R^1, R^2, R^3, Z^1, Z^2, e Z^3 são cada um independentemente conforme descrito no décimo sétimo ou décimo oitavo conjunto de variáveis acima.

As variáveis restantes são cada e independentemente conforme acima descrito em qualquer conjunto de variáveis para as Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Em algumas modalidades, as variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I) são cada um e independentemente conforme acima descrito em qualquer conjunto de variáveis, contanto que: R^4 seja



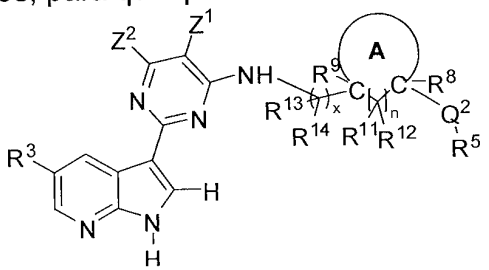
, ou ;

n e m são cada um independentemente 0 ou 1 quando os anéis A e B são de 3-6 membros; ou n e m são cada um independentemente 0, 1 ou 2 quando os anéis A e B são de 7-10 membros; e

contanto que se Y^1 for uma ligação, então R^5 não seja nem -H nem um grupo C_1-C_6 alifático; e

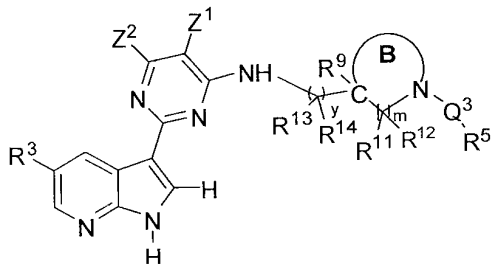
contanto que se cada Q^2 e Q^3 for independentemente uma ligação, então R_5 não seja nem -H nem um grupo C_1-C_6 alifático.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se ao uso de compostos representados por qualquer uma das Fórmulas Estruturais II, III, IV e V, mostradas abaixo, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, para qualquer um dos usos descritos acima:

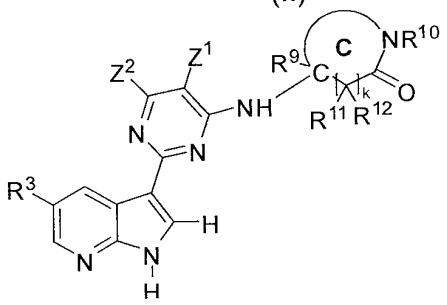


(II)

;

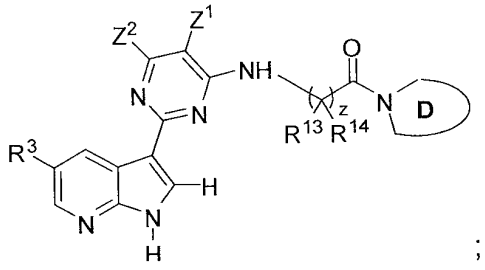


(III)



(IV)

e



(V).

O primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V é como segue:

Z^1 é -H, -F, -Cl, C_1-C_4 haloalquila (por exemplo, $-CF_3$), C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila) ou -CN.

Z^2 é -H, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alquila) ou -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila),

-CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

R^3 é -H, -Cl, -F, -Br, -CN, -CF_3, -O(C_1-C_4 alquila), -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, Especificamente, R^3 é -H, -F, -Cl, -CF_3, -NH_2, -NH(CH_3) ou -N(CH_3)$_2$. Especificamente, R^3 é -H, -Cl ou -F. Especificamente, R^3 é -Cl.

Cada R e R' é independentemente -H ou C_1-C_6alquila.

Definições de anéis A-D de fórmulas II-V, incluindo variáveis específicas, são cada uma e independentemente conforme acima descrito para o primeiro conjunto de variáveis das Fórmulas Estruturais (I) e (IA), onde cada um dos anéis A-D é independentemente um anel de 4-7 membros, opcionalmente substituído.

Valores das variáveis restantes das Fórmulas Estruturais II-V, incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito para o primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um segundo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II, III, IV e V é como segue:

Z^1 é -H, -F, -Cl, -CF_3, -CH_3 ou -CN.

Z^2 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Valores das variáveis restantes das Fórmulas Estruturais II-V, incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito para o primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V.

Um terceiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II, III, IV e V é como segue:

Z^1 é -H, -F ou -CN.

Z^2 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo

em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Valores das variáveis restantes das Fórmulas Estruturais II-V, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V.

Um quarto conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II, III, IV e V é como segue:

Z^1 é -H, -F ou -CN.

Z^2 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

R^3 é -H, -Cl ou -F.

Valores das variáveis restantes das Fórmulas Estruturais II-V, incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito para o primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V.

Um quinto conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II, III, IV e V é como segue:

Z^1 é -H, -F ou -CN.

Z^2 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

R^3 é -H, -Cl, -F, $-CF_3$,$-NH_2$, $-NH(CH_3)$ ou $-N(CH_3)_2$,

R^6 e R^7 são cada um independentemente -H ou $-CH_3$ junto com os átomos de carbono aos quais ele estão ligados formam um anel ciclopropano.

Cada R^8 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$,

Cada R^9 é independentemente -H ou $-CH_3$,

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente -H ou $-CH_3$,

R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H ou $-CH_3$ ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano.

Valores das variáveis restantes das Fórmulas Estruturais II-V, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V.

Um sexto conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II, III, IV e V é como segue:

Z^1 é -H, -F ou -CN.

Z^2 é -H ou uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída.

R^3 é -H, -Cl ou -F.

R^6 e R^7 são cada um independentemente -H ou $-CH_3$ ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano.

Cada R^8 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$,

Cada R^9 é independentemente -H ou $-CH_3$.

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente -H ou $-CH_3$.

R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H ou $-CH_3$ ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano.

Valores das variáveis restantes das Fórmulas Estruturais II-V, incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito para o primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V.

Em um sétimo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V, valores para variáveis, exceto R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} e R^{14}, de Fórmulas Estruturais II-V, incluindo valores específicos, são cada um e independentemente conforme acima descrito para o primeiro, segundo, terceiro ou quarto conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V; e

R^6 e R^7 são cada um independentemente -H ou -C_1-C_4 alquila ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano.

Cada R^8 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$,

Cada R^9 é independentemente -H ou -C_1-C_4 alquila.

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente -H ou -C_1-C_4 alquila.

R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H ou -C_1-C_4 alquila ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano.

Em um oitavo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V, valores para variáveis de Fórmulas Estruturais II-V, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V.

Sob a condição que quando Q^2-R^5 for -OR^5 ou -NR'R^5, o anel A seja substituído mais com um ou mais casos de J^A que não -H.

Sob a condição que se Q^3 for -C(O)-, então R5 seja um grupo C1-C6 alifático substituído (por exemplo, grupo C1-C6 alquila ou grupo C2-C6 alquenila); um carbociclo não-aromático C3-C8 opcionalmente substituído; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído. Em uma modalidade, o grupo C1-C6 alifático é substituído com um ou mais casos de JC1, onde JC1 é independentemente selecionado de: um carbociclo não-aromático C3-C8, opcionalmente substituído; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático

de 4-8 membros, opcionalmente substituído; um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; e $-NRSO_2NR^cR^b$; ou opcionalmente dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, e fundidos ao respectivo anel ao qual eles estão ligados.

Em um nono conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V, valores para variáveis de Fórmulas Estruturais II-V, incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis das Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um décimo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V é como segue:

Cada um de J^A e J^B é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo e Q^1-R^5; ou opcionalmente dois J^A e dois J^B, respectivamente, junto com o(s) átomo(s) ao(s) qual(ais) eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, e fundidos ao anel ao qual eles estão ligados.

Q^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2$-, $-N(R)SO_2$-, $-SO_2N(R)$-, $-NRSO_2NR$- ou $-(CR^6R^7)_p$-Y^1-.

Q^2 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2$-, $-N(R)SO_2$-, $-SO_2N(R)$-, $-NRSO_2NR$- ou $-(CR^6R^7)_p$-Y^1-.

Q^3 é independentemente uma ligação, -C(O)-, $-CO_2$-, -C(O)NR-, $-SO_2$-, $-SO_2N(R)$-, -C(O)NRC(O)O- ou $-(CR^6R^7)_p$-Y^1-.

R^5 é: i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alifático opcionalmente substituído

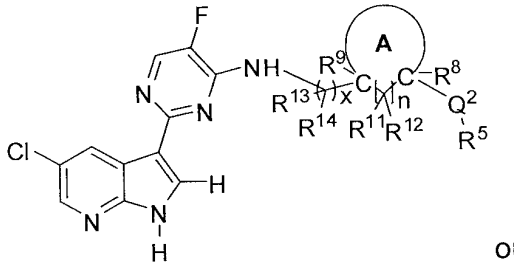
com um ou mais casos de J^{C1}; iii) um carbociclo não-aromático C_3-C_8, ou grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, cada um opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; ou iv) um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, cada um opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{D1}.

Cada um de J^{C1} e J^{D1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$ e $-NRSO_2NR^cR^b$ ou, opcionalmente, dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, e fundidos ao respectivo anel ao qual eles estão ligados.

O Anel A é um carbociclo não-aromático C_3-C_8 opcionalmente e independentemente substituído mais com um ou mais casos de J^A.

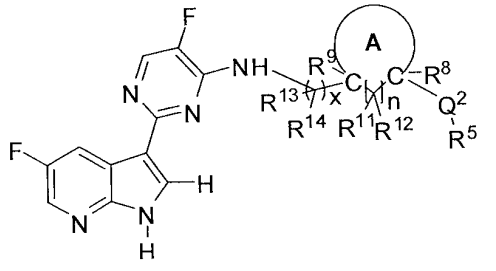
Valores das variáveis restantes das Fórmulas Estruturais II-V, incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito para o primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto, sexto, sétimo, oitavo ou nono conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se ao uso de compostos representados pela Fórmulas Estrutural abaixo XI(A) ou XI(B), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou qualquer um dos usos descritos acima.



XI(A)

ou



XI(B)

Um primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas estruturas (XI)A e XI(B) é como segue:

O anel A é um anel carbocíclico não-aromático, de 5-7 membros, opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em

halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila$)_2$, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)N(C_1$-C_6 alquila$)_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-alquila), $-OC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-NHC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila$)C(O)(C_1$-C_6 alquila), e $-CO_2R^b$; onde cada um dos ditos grupos alquila e alquenila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, o anel A é um anel carbocíclico não-aromático, de 5-7 membros, opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-O(C_1$-C_4 alquila,$-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila$)_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 alquila), $-OC(O)(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$ e $-CO_2(C_1$-C_4 alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, o anel A é um anel carbocíclico de 5-7 membros opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 alquila), $-NH(C_1$-C_2 alquila$)_2$, C_1-C_2 alquila, C_1-C_2 haloalquila, C_1-C_2 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, C_1-C_2 alcóxi, C_1-C_2 hidroxialcóxi, C_1-C_2 haloalcóxi, C_2-C_4 alcoxialcóxi, $-CO_2H$ e $-CO_2(C_1$-C_4 alquila).

R^6 e R^7 são cada um independentemente -H ou $-CH_3$ ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel

ciclopropano.

Cada R^8 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$.

Cada R^9 é independentemente -H ou $-CH_3$.

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente -H ou $-CH_3$,

R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H ou $-CH_3$ ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano.

Cada R e R' é independentemente -H ou C_1-C_6 alquila.

Valores das variáveis restantes das Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada um independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um segundo conjunto de variáveis para Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B) é como segue:

Valores de Anel A, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} e R^{14}, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

A variável x é 0 ou 1 e a variável n é 0 ou 1.

Valores das outras variáveis restantes de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um terceiro conjunto de variáveis para Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B) é como segue:

Valores de Anel A, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x e n, incluindo valores específicos, são cada a independentemente conforme acima descrito no segundo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

Q^2 é -O-, -NR'-, -CO-, CO_2-, -C(O)NR'-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-,

$-NRCO_2-$, $-OCONR'-$, $-NRSO_2-$, $-SO_2NR'-$ ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$. Especificamente, Q^2 é -O-, -NH-, $-N(CH_3)-$, -C(O)-, $-CO_2-$, -C(O)NH-, $-C(O)N(CH_3)-$, -NHC(O)-, $-N(CH_3)C(O)-$, $-NHC(O)NR'-$, $-N(CH_3)C(O)NR'-$, $-NHCO_2-$, $-N(CH_3)CO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-NHSO_2-$, $-N(CH_3)SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2N(CH_3)-$ ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um quarto conjunto de variáveis para Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B) é como segue:

Valores de Anel A, Q^2, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x e n, incluindo valores específicos, são cada a independentemente conforme acima descrito no terceiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

R^5 é independentemente i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alifático (por exemplo, grupo C_1-C_6-alquila ou C_2-C_6-alquenila) opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iii) um carbociclo C_3-C_8 não-aromático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iv) um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; v) um heterociclo não-aromático de 4-8 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1} ou vi) um anel heteroarila de 5-6 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1},

Cada um de J^{C1} e J^{D1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a-$, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$, $-OCONHR^c$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$ e $-N(CH_3)SO_2R^b$.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XI(A) e

XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um quinto conjunto de variáveis para Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B) é como segue:

Valores de Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x e n, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme descrito acima no quarto conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

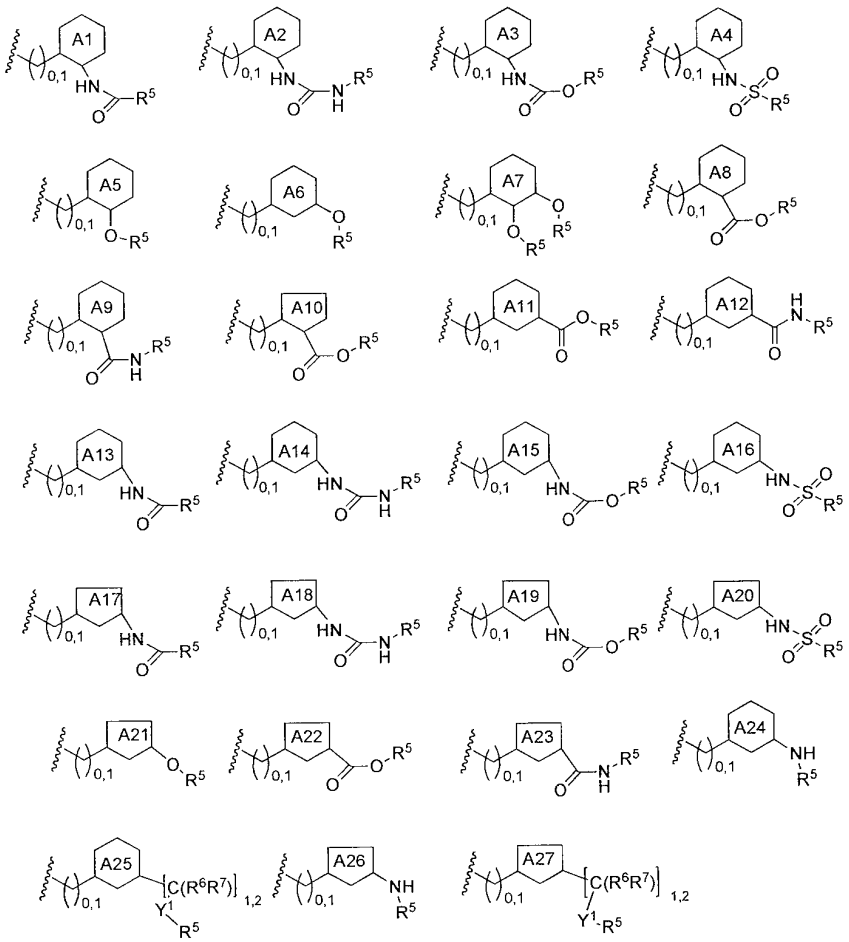
O anel A é opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), $-CO_2H$ e -CO_2(C_1-C_4 alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), $-CO_2H$, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um sexto conjunto de variáveis para Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B) é como segue:

Valores de Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x e n, incluindo valores específicos, são cada um e independentemente conforme acima descrito no quinto conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

O grupo -[$(C)_{0-1}R^{13}R^{14}$]-anelA-Q^2-R^5 é independentemente selecionado de um dos mostrados abaixo:



onde cada um dos anéis A1-A27 é independentemente e opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes. Substituintes adequados são conforme acima descrito para o anel A no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

A sétimo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B) é como segue:

Valores do grupo -$[CR^{13}R^{14}]_x$-anelA-Q^2-R^5, Q^2, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x e n, incluindo valores específicos, são cada um e independentemente conforme acima descrito no sexto conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

Cada R^5 é independentemente: i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alifático

opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -OC(O)(C_1-C_4 alquila), -C(O)O(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, Carbociclo C3-C8 não-aromático, fenila, heterociclo não-aromático de 4-8 membros e heteroarila de 5-6 membros; ou iii) um carbociclo não-aromático C3-C7, um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, um grupo fenila ou um anel heteroarila de 5-6 membros, cada um deles é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -OC(O)(C_1-C_4 alquila), -C(O)O(C_1-C_4 alquila) e -CO_2H; onde cada um dos ditos grupos alquila para os substituintes do grupo alifático, grupos carbociclo, heterociclo, fenila e heteroarila representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e onde cada um dos ditos carbociclo, fenila, heterociclo e heteroarila para os substituintes do grupo C_1-C_6 alifático representado por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

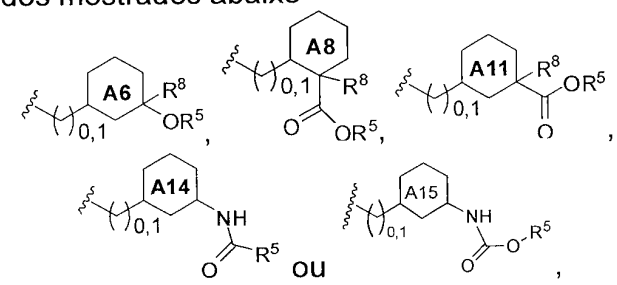
Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um oitavo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B) é como segue:

Valores de Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x e n, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme aci-

ma descrito no sétimo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

O grupo -[(C)$_{0-1}$R^{13}R^{14}]-anelA-Q^2-R^5 é independentemente selecionado de um dos mostrados abaixo



onde cada um dos anéis A6, A8, A11, A14 e A15 é opcionalmente e independentemente substituído mais.

R^8 é independentemente halogênio, ciano, hidróxi, C$_1$-C$_4$ alquila, C$_1$-C$_4$ haloalquila, C$_1$-C$_4$ hidroxialquila, C$_2$-C$_4$ alcoxialquila, -O(C$_1$-C$_4$ alquila), -NH$_2$, -NH(C$_1$-C$_4$ alquila) ou -N(C$_1$-C$_4$ alquila)$_2$,

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um nono conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B) é como segue:

Valores do grupo -[CR^{13}R^{14}]$_x$-anelA-Q^2-R^5, Q^2, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x e n, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito no oitavo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

R^5 é: i) -H; ii) um grupo C$_1$-C$_6$ alquila opcionalmente substituído; iii) um carbociclo não-aromático C$_3$-C$_7$, opcionalmente substituído; ou iv) um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído. Cada um dos ditos grupos alquila representados por R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH$_2$, -NH(C$_1$-C$_4$ alquila), -N(C$_1$-C$_4$ alquila)$_2$, -OCO(C$_1$-C$_4$ alquila), -CO(C$_1$-C$_4$ alquila), -CO$_2$H, -CO$_2$(C$_1$-C$_4$ alquila), C$_1$-C$_4$ alcóxi, carbociclo não-aromático C$_3$-C$_7$, opcionalmente

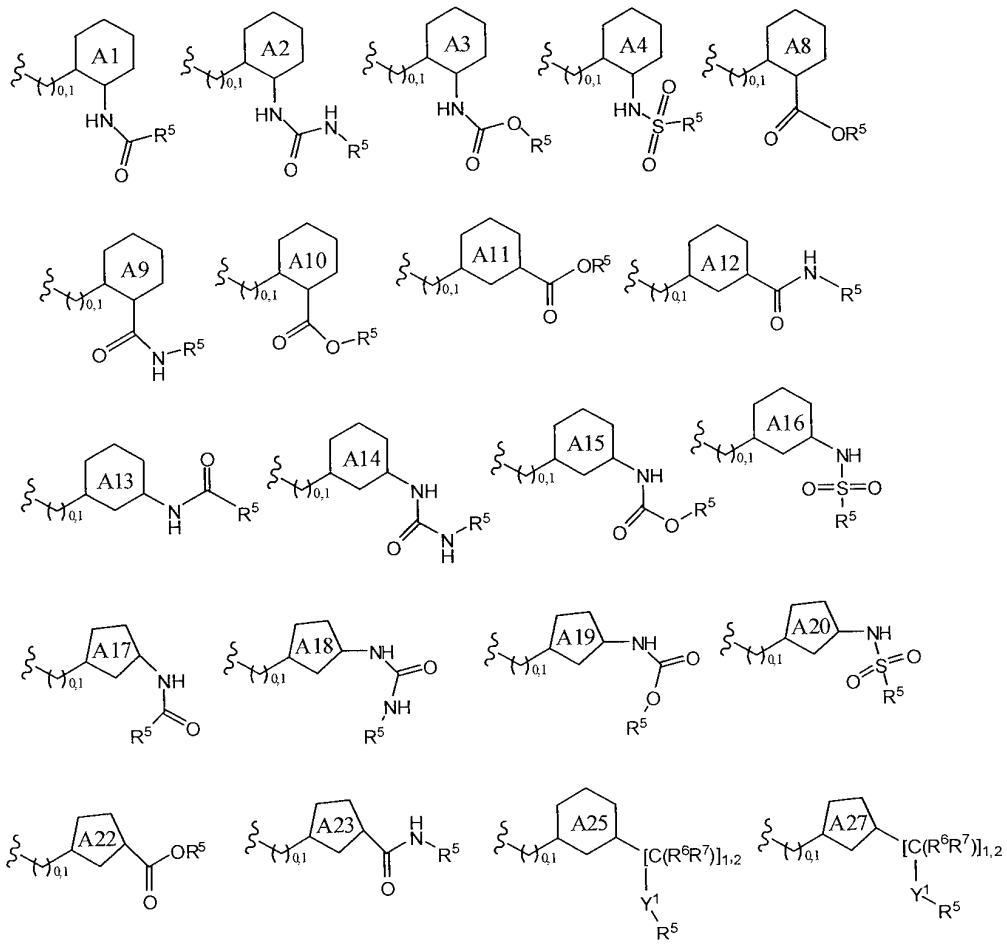
substituído, e heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído. Cada um dos ditos carbociclos e heterociclos representados por R^5, e referidos para os substituintes do grupo C_1-C_6 alquila representado por R^5, é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -OC(O)(C_1-C_4 alquila), -C(O)O(C_1-C_4 alquila) e -CO_2H, onde cada um dos ditos grupos alquila (por exemplo, representados por C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -OC(O)(C_1-C_4 alquila) e -C(O)O(C_1-C_4 alquila)) é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um décimo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B) é como segue:

Valores de Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x e n, incluindo valores específicos, são cada um e independentemente conforme acima descrito no sétimo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

O grupo -[$(C)_{0-1}R^{13}R^{14}$]-anelA-Q^2-R^5 é independentemente selecionado de um dos mostrados abaixo:



onde cada um dos anéis A1-A4, A7-A20, A22, A23, A25 e A27 é independentemente e opcionalmente substituído mais. Substituintes adequados são conforme descrito acima para o anel A no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

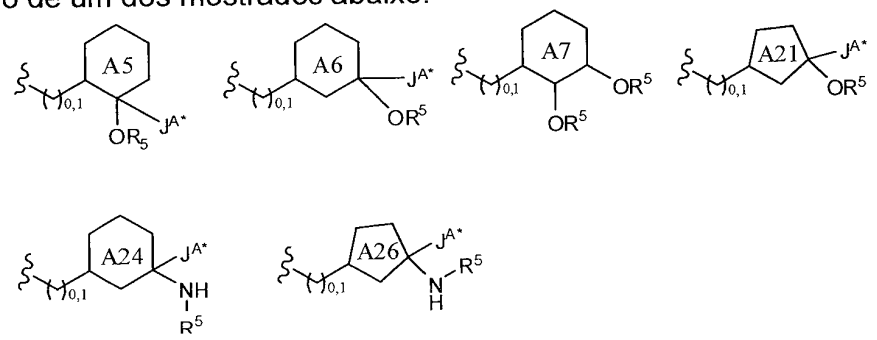
Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um décimo primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B) é como segue:

Valores de Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x e n, incluindo valores específicos, são cada a independentemente conforme acima descrito no sétimo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

O grupo -[$(C)_{0-1}R^{13}R^{14}$]-anelA-Q^2-R^5 é independentemente sele-

cionado de um dos mostrados abaixo:



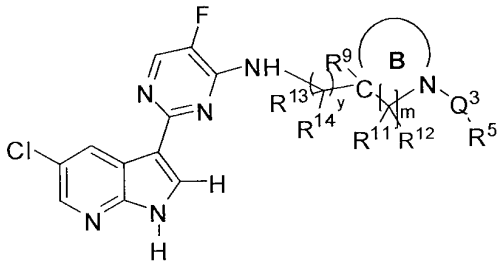
onde cada um dos anéis A5-A7, A21, A24 e A26 é independentemente e opcionalmente substituído mais. Substituintes adequados são conforme descrito acima para o anel A no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

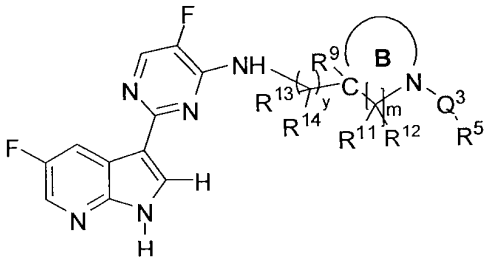
Em um décimo primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B), valores das variáveis das Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Em um décimo terceiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B), valores das variáveis das Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, são cada um e independentemente conforme acima descrito no décimo sexto conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA) ou no décimo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se ao uso de compostos representados pela Fórmula Estrutural abaixo XII(A) ou XII(B), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para qualquer um dos usos descritos acima:



ou



(XIIA) (XIIB),

Um primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B) é como segue:

O anel B é um anel heterocíclico, não-aromático, de 4-7 membros, opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-alquila), $-OC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-NHC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$C(O)(C_1$-C_6 alquila) e $-CO_2R^b$; onde cada um dos ditos grupos alquila e alquenila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, o Anel B é opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-O(C_1$-C_4 alquila), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$ e $-CO_2(C_1$-C_4 alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), -CO(C1-C4)alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, o anel B é opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 alquila), $-NH(C_1$-C_2 alquila)$_2$, C_1-C_2 alquila, C_1-C_2 haloalquila, C_1-C_2 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, C_1-C_2 alcó-

xi, C_1-C_2 hidroxialcóxi, C_1-C_2 haloalcóxi, C_2-C_4 alcoxialcóxi, $-CO_2H$ e $-CO_2(C_1$-C_4 alquila).

R^6 e R^7 são cada um independentemente -H ou $-CH_3$ ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano.

R^9 é -H ou $-CH_3$,

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente -H ou $-CH_3$.

R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H ou $-CH_3$ ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano.

Cada R e R' são independentemente -H ou C_1-C_6 alquila.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um segundo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B) é como segue:

Valores de Anel B, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} e R^{14}, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B).

Variável y = 0 ou 1.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um terceiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B) é como segue:

Valores de Anel B, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} e R^{14} e y, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito no segundo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B).

Q^3 é independentemente -C(O)-, $-CO_2$-, -C(O)NH-, $-C(O)N(CH_3)$-

, -C(O)NHC(O)O-, -C(O)N(CH_3)C(O)O-, -SO_2-, -SO_2NH-, -SO_2N(CH_3)- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um quarto conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B) é como segue:

Valores de Anel B, Q^3, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} e R^{14} e y, incluindo valores específicos, são cada um e independentemente conforme acima descrito no terceiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B).

R^5 é independentemente i) -H; ii) grupo C_1-C_6 alifático (por exemplo, grupo C_1-C_6-alquila ou C_2-C_6-alquenila) opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iii) um carbociclo C_3-C_8 não-aromático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iv) um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; v) ou um heterociclo não-aromático de 4-8 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1} ou vi) um anel heteroarila de 5-6 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1}.

Cada um de J^{C1} e J^{D1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, R^a, -OR^b, -SR^b, -SOR^a, -SO_2R^a, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -$OC(O)R^b$, -$NHC(O)R^b$, -C(O)NHR^c, -$NHC(O)NHR^c$, -$NHC(O)OR^b$, -$OCONHR^c$, -$NHC(O)NHC(O)OR^b$, -$N(CH_3)R^c$, -$N(CH_3)C(O)R^b$, -C(O)$N(CH_3)R^c$, -$N(CH_3)C(O)NHR^c$, -$N(CH_3)C(O)OR^b$, -$OCON(CH_3)R^c$, -C(O)$NHCO_2R^b$, -C(O)$N(CH_3)CO_2R^b$, -$N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, -$NHSO_2R^b$, -SO_2NHR^b, -$SO_2N(CH_3)R^b$ e -$N(CH_3)SO_2R^b$.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um quinto conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B) é como segue:

Valores de Anel B, Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} e y, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito no quarto conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B).

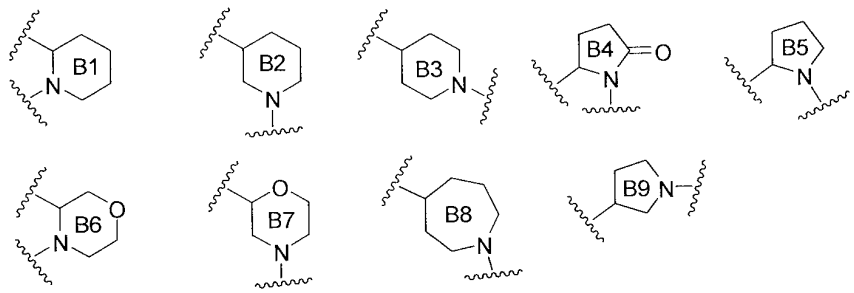
O Anel B é opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -CO_2H e -CO_2(C_1-C_4 alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um sexto conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B) é como segue:

Valores de Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} e y, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito no quinto conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B).

O Anel B é independentemente selecionado de uma das estruturas mostradas abaixo:



onde cada um dos anéis B1-B9 é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila)-NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -CO_2H e -CO_2(C_1-C_4 alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, cada um dos anéis B1 a B9 é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_2 alquila), -NH(C_1-C_2 alquila)$_2$, C_1-C_2 alquila, C_1-C_2 haloalquila, C_1-C_2 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, C_1-C_2 alcóxi, C_1-C_2 hidroxialcóxi, C_1-C_2 haloalcóxi, C_2-C_4 alcoxialcóxi, -CO_2H e -CO_2(C_1-C_4 alquila).

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um sétimo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B) é como segue:

Valores de Anel B, Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} e y, incluindo valores específicos, são cada a independentemente conforme acima descrito no sexto conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B).

Cada R^5 é independentemente: i) -H; ii) um grupo C_1-C^6 alifático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -OC(O)(C_1-C_4 alquila), -C(O)O(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, carbociclo C_3-C_8 não-aromático, fenila, heterociclo não-aromático de 4-8 membros e heteroarila de 5-6 membros; ou iii) um carbociclo C_3-C_7 não-

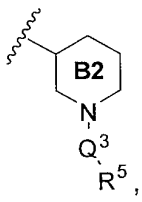
aromático, um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, um grupo fenila ou um anel heteroarila de 5-6 membros, cada um deles é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -OC(O)(C_1-C_4 alquila), -C(O)O(C_1-C_4 alquila) e -CO_2H; onde cada um dos ditos grupos alquila para os substituintes do grupo alifático, grupos carbociclo, heterociclo, fenila e heteroarila representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e onde cada um dos carbociclo, fenila, heterociclo e heteroarila para os substituintes do grupo C_1-C_6 alifático representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um oitavo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B) é como segue:

Valores de Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} e R^{14} e y, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito no sétimo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B).

O grupo (anel B)-Q^3-R^5 é



onde o anel B2 é opcionalmente e independentemente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ alquila), $-NH(C_1-C_2$ alquila)$_2$, C_1-C_2 alquila, C_1-C_2 haloalquila, C_1-C_2 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, C_1-C_2 alcóxi, C_1-C_2 hidroxialcóxi, C_1-C_2 haloalcóxi, C_2-C_4 alcoxialcóxi, $-CO_2H$ e $-CO_2(C_1-C_4$ alquila).

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um nono conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B) é como segue:

Valores do grupo (anel B)-Q^3-R^5, Q^3, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} e y, incluindo valores específicos, são cada um e independentemente conforme acima descrito no oitavo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B).

R^5 é: i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído; iii) um carbociclo não-aromático C_3-C_7, opcionalmente substituído; ou iv) um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído, onde o dito grupo alquila representado por R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila), C_1-C_4 alcóxi, carbociclo não-aromático C_3-C_7, opcionalmente substituído, e heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído. Cada um dos ditos carbociclos e heterociclos representados por R^5, e referidos para os substituintes do grupo C_1-C_6 alquila representado por R^5, é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes

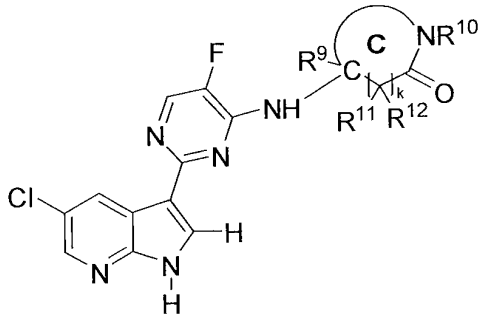
independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -OC(O)(C_1-C_4 alquila), -C(O)O(C_1-C_4 alquila) e -CO_2H, onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Em um décimo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B), valores das variáveis das Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Em um décimo primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B), valores das variáveis das Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, são cada um e independentemente conforme acima descrito no décimo sexto conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA), ou no décimo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se em geral ao uso de compostos representados pela Fórmula Estrutural abaixo XIII, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, para qualquer um dos usos descritos acima.



(XIII).

Um primeiro conjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIII é como segue:

O Anel C é um anel heterocíclico, não-aromático, de 5-7 membros, opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-alquila), $-OC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-NHC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$C(O)(C_1$-C_6 alquila) e $-CO_2R^b$; onde cada um dos ditos grupos alquila e alquenila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, o anel C é substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, $-O(C_1$-C_4 alquila), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$ e $-CO_2(C_1$-C_4 alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, o anel C é opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 alquila), $-NH(C_1$-C_2 alquila)$_2$, C_1-C_2

alquila, C_1-C_2 haloalquila, C_1-C_2 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, C_1-C_2 alcóxi, C_1-C_2 hidroxialcóxi, C_1-C_2 haloalcóxi, C_2-C_4 alcoxialcóxi, $-CO_2H$ e $-CO_2(C_1$-C_4 alquila).

R^6 e R^7 são cada um independentemente -H ou $-CH_3$ ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano.

R^9 é -H ou $-CH_3$.

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente -H ou $-CH_3$,

Cada R e R' é independentemente -H ou C_1-C_6 alquila.

Valores das variáveis restantes da Fórmula Estrutural XIII, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um segundo conjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIII é como segue:

Valores de Anel C, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11} e R^{12}, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIII.

R^{10} é -H ou C_1-C_6-alquila.

Valores das variáveis restantes da Fórmula Estrutural XIII, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um terceiro conjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIII é como segue:

Valores de R, R', R^6, R^7, R^9, R^{10}, R^{11} e R^{12}, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIII.

O anel C é um grupo heterocíclico, não-aromático, de 5-7 membros, opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, $-O(C_1$-C_4 alquila), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4

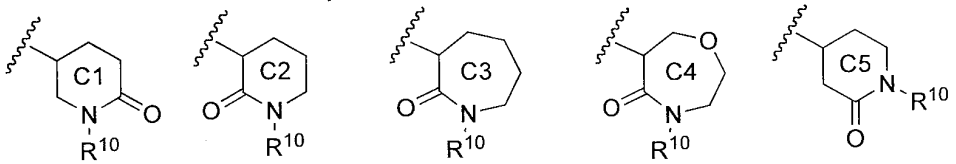
alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -CO_2H e -CO_2(C_1-C_4 alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Valores das variáveis restantes da Fórmula Estrutural XIII, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um quarto conjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIII é como segue:

Valores de R, R', R^6, R^7, R^9, R^{10}, R^{11} e R^{12}, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito no segundo conjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIII.

O anel C é independentemente selecionado de:



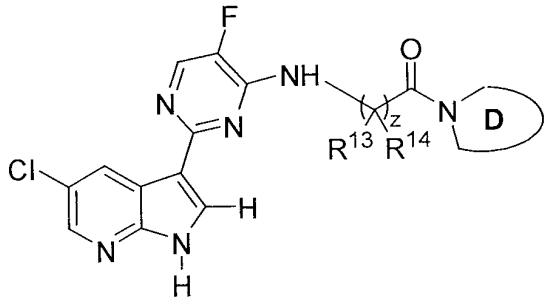
onde cada um dos anéis C1-C5 é opcionalmente e independentemente substituído. Substituintes adequados são conforme descrito acima para o anel C no primeiro conjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIV.

Valores das variáveis restantes da Fórmula Estrutural XIII, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Em um quinto conjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIII, valores das variáveis para a Fórmula Estrutural XIII, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se em geral ao uso de compostos representados pela Fórmula Estrutural abaixo XIV, ou um

sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para qualquer um dos usos descritos acima.



(XIV).

Um primeiro conjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIV é como segue:

O Anel D é um anel heterocíclico, não-aromático, de 4-7 membros, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-alquila), $-OC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-NHC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$C(O)(C_1$-C_6 alquila) e $-CO_2R^b$; onde cada um dos ditos grupos alquila e alquenila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, o anel D é opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-O(C_1$-C_4 alquila), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$ e $-CO_2(C_1$-C_4 alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, o anel D é opcionalmente substi-

tuído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ alquila), $-NH(C_1-C_2$ alquila$)_2$, C_1-C_2 alquila, C_1-C_2 haloalquila, C_1-C_2 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, C_1-C_2 alcóxi, C_1-C_2 hidroxialcóxi, C_1-C_2 haloalcóxi, C_2-C_4 alcoxialcóxi, $-CO_2H$ e $-CO_2(C_1-C_4$ alquila).

R^6 e R^7 são cada um independentemente -H ou $-CH_3$ ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano.

R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H ou $-CH_3$ ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano.

Cada um de R e R' é independentemente -H ou C_1-C_6 alquila.

Valores das variáveis restantes da Fórmula Estrutural XIV, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um segundo conjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIV é como segue:

Valores para o Anel D, R, R', R^6, R^7, R^{13} e R^{14}, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIV.

O valor z é 1,

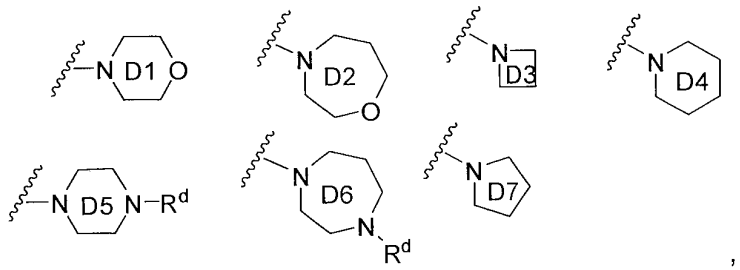
Valores das variáveis restantes da Fórmula Estrutural XIV, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme descrito acima para o primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Um terceiro conjunto de variáveis de Fórmula Estrutural IV é como segue:

Valores para z, R, R', R^6, R^7, R^{13} e R^{14}, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito no segundo conjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIV.

O Anel D é independentemente selecionado do grupo consistin-

do em



,

onde cada um dos anéis D1-D7 é opcionalmente e independentemente substituído. Substituintes adequados são conforme descrito acima para o anel D no primeiro conjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIV.

Cada R^d é independentemente -H, C_1-C_6 alquila ou - C(O)(C_1-C_6 alquila), onde cada uma da dita porção alquila é opcionalmente e independentemente substituída com um ou mais grupos selecionados de halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, cada R^d é independentemente -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente e independentemente substituída com um ou mais grupos selecionados de halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Valores das variáveis restantes da Fórmula Estrutural XIV, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme descrito acima para o primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Em um quarto conjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIV, valores das variáveis para a Fórmula Estrutural XIV, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA).

Em outra modalidade, os compostos de Fórmulas Estruturais I-IV e XI-XIV, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, são independentemente conforme acima descrito; e contanto que, onde aplicável, se Y^1 for uma ligação, então R^5 não é -H nem um grupo C_1-C_6 alifático não-substituído. Especificamente, se Y^1 for uma ligação, então R^5 é um grupo C_1-

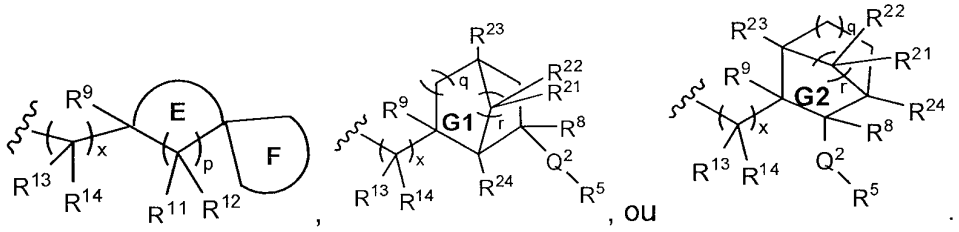
C_6 alifático substituído; um carbociclo C_3-C_8 não-aromático opcionalmente substituído; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; e um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído. Especificamente, o grupo C_1-C_6 alifático representado por R^5 é substituído com um ou mais casos de J^{C1}, onde J^{C1} é independentemente selecionado de: um carbociclo C_3-C_8 não-aromático, opcionalmente substituído; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; e $-NRSO_2NR^cR^b$; ou opcionalmente dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, e fundidos ao respectivo anel ao qual eles estão ligados.

Em ainda outra modalidade, os compostos de Fórmulas Estruturais IA-IV e XI-XIV, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, são independentemente conforme descrito acima; e contanto que, onde aplicável, se Q^2 for uma ligação, então R^5 não seja -H nem um grupo C_1-C_6 alifático; e contanto que se Q^3 for uma ligação, então R^5 não seja nem -H nem um grupo C_1-C_6 alifático. Especificamente, se Q^2 e Q^3 forem cada e independentemente uma ligação, então R^5 é um carbociclo não-aromático C_3-C_8 opcionalmente substituído; um grupo arila carbociclo de 6-10 membros opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído. Especificamente, se Q^2 e Q^3 forem cada e independentemente uma ligação, então R^5 é um carbociclo não-aromático C_3-C_8 opcionalmente substituído; ou um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído.

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados

pela Fórmula Estrutural (I), ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, quando cada uma das variáveis das fórmulas é independentemente conforme acima descrito; e onde:

R4 é:



O Anel E é um carbociclo C_4-C_8 opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A.

O Anel F é um heterociclo não-aromático de 4-8 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}.

Cada um dos anéis G1 e G2 é independentemente um carbociclo em ponte não-aromático de 5-10 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^A.

Q^2 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2NR'-, -NRSO_2NR'- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-.

R^5 é: i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído; iii) um carbociclo não-aromático C_3-C_7, opcionalmente substituído; ou iv) um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído, junto com R e o átomo de nitrogênio ao qual ele está ligado, forma um heterociclo não-aromático opcionalmente substituído, de 5-7 membros. O grupo alquila representado por R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila), C_1-C_4 alcóxi, um carbociclo não-aromático C_3-C_7, opcionalmente substituído, e um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído; onde cada um dos ditos carbociclos e heterociclos representados por R^5, e referidos para os substituintes do grupo C_1-C_6 alquila representados por R^5, é independen-

temente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -OC(O)(C_1-C_4 alquila), -C(O)O(C_1-C_4 alquila) e -CO_2H, onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Cada um de R^8 e R^9 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$,

R^{11}, R^{12}, R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H, halogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi; ou opcionalmente, R^{13} e R^{14}, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropano, opcionalmente substituído com um ou mais casos de metila.

R^{21}, R^{22}, R^{23} e R^{24} são cada um independentemente -H, halogênio, -OH ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi.

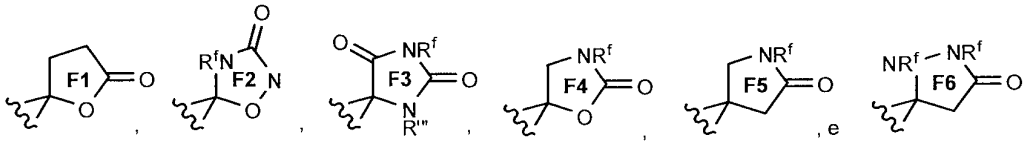
p e q são cada um independentemente 0, 1 ou 2.

x é 0, 1 ou 2.

r é 1 ou 2.

Valores das variáveis restantes da Fórmula Estrutural I, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme descrito acima em qualquer um dos primeiro ao quinto conjuntos de variáveis de Fórmula Estrutural I.

Em ainda outra modalidade, os compostos representados pela Fórmula Estrutural (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos são independentemente conforme descrito acima no parágrafo anterior; e o anel F é selecionado de qualquer um dos anéis F1-F6;

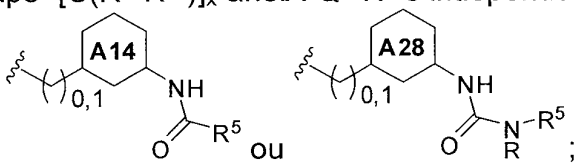


cada um dos anéis F1-F6 opcionalmente e independentemente substituído; e

cada R^f é independentemente -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente e independentemente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi.

Em ainda outra modalidade, os compostos representados pela Fórmula Estrutura (XIA) ou (XIB) ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos são conforme acima descrito; e

O grupo -[$C(R^{13}R^{14})]_x$-anelA-Q^2-R^5 é independentemente:



;

onde:

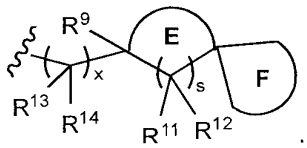
cada um dos anéis A14 e A28 é opcionalmente e independentemente substituído mais; e

valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais (XIA) e (XIB), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme descrito acima em qualquer um dos primeiro ao décimo conjuntos de variáveis de Fórmulas Estruturais (XIA) e (XIB).

Em ainda outra modalidade, os compostos representados pelas Fórmulas Estruturais (XIA) e (XIB) ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos são independentemente conforme descrito acima no parágrafo anterior; e R^5 é um grupo C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído; um carboci-

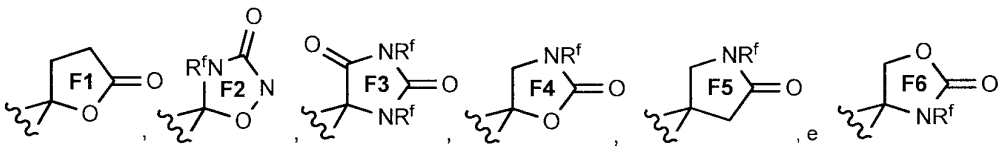
clo não-aromático C_3-C_7 opcionalmente substituído; ou um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído; ou opcionalmente, junto com R e o átomo de nitrogênio ao qual ele está ligado, forma um heterociclo não-aromático opcionalmente substituído, de 5-7 membros. Especificamente, R^5 é um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído; ou opcionalmente, junto com R e o átomo de nitrogênio ao qual ele está ligado, forma um heterociclo não-aromático opcionalmente substituído, de 5-7 membros.

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados pela Fórmula Estrutural (IA) ou (I), ou sais farmaceuticamente aceitáveis, onde:

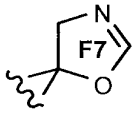
é: 

O anel E é um carbociclo não-aromático C_4-C_{10} opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A.

O anel F é um heterociclo não-aromático de 4-8 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}. Exemplos específicos do anel F incluem:



Exemplos adicionais incluem



cada um dos anéis F1-F7 é opcionalmente e independentemente substituído. Substituintes exemplares para o anel F (incluindo anéis F1-F7) incluem halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alcóxi e C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e -O(C_1-C_4 alquila).

R^f é independentemente -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente e independentemente substituída com um ou mais substituintes independente-

mente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi.

R^9 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_2-C_6 alcoxialquila, C_1-C_6 aminoalquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_1-C_6 carboxialquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi ou C_2-C_6 alcoxialcóxi.

R^{11}, R^{12}, R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H, halogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi.

Opcionalmente, R^{13} e R^{14}, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropano, opcionalmente substituído com um ou mais casos de metila.

s é 0, 1 ou 2.

x é 0, 1 ou 2.

As variáveis restantes são cada e independentemente conforme acima descrito em qualquer um dos conjuntos de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados pela Fórmula Estrutural (I) ou (IA), ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, onde:

O Anel E é um carbociclo não-aromático C_4-C_8 opcionalmente substituído mais com u m ou mais casos de J^A.

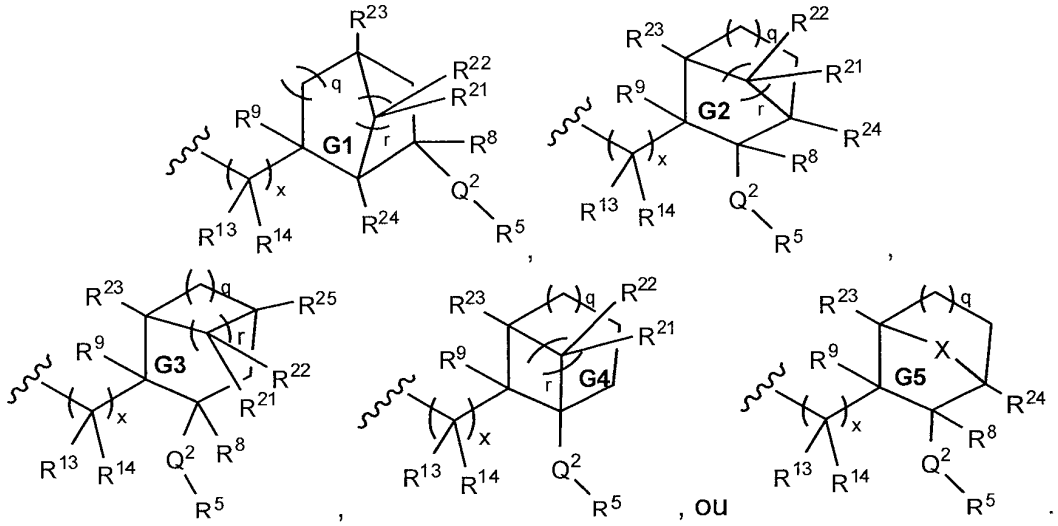
R^9 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$.

As outras variáveis são cada e independentemente conforme descrito no parágrafo anterior.

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados

pela Fórmula Estrutural (IA) ou (I), ou sais farmaceuticamente aceitáveis, onde:

R^4 é:



Cada um dos anéis G1-G4 é independentemente um anel em ponte não-aromático de 5-10 membros opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A.

Cada G5 é um anel em ponte não-aromático de 5-10 membros opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^B.

X é -O-, -S- ou $-NR^g-$.

R^8 e R^9 são cada um independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_2-C_6 alcoxialquila, C_1-C_6 aminoalquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_1-C_6 carboxialquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi ou C_2-C_6 alcoxialcóxi.

R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H, halogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi.

Opcionalmente, R^{13} e R^{14}, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropano, opcionalmente substituído com um ou mais casos de metila.

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, e R^{25} são cada um independentemente -H, halogênio, -OH, C_1-C_6 alcóxi ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi. Especificamente, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} e R^{25} são cada um independentemente -H, halogênio, -OH, C_1-C_6 alcóxi ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_6 alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila$)_2$, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)N(C_1$-C_6 alquila$)_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-alquila), $-OC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-NHC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila$)C(O)(C_1$-C_6 alquila).

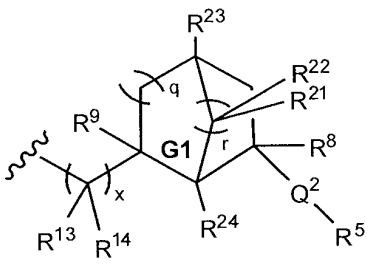
R^g é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi.

q é 0, 1 ou 2; x é 0, 1 ou 2; e r é 1 ou 2.

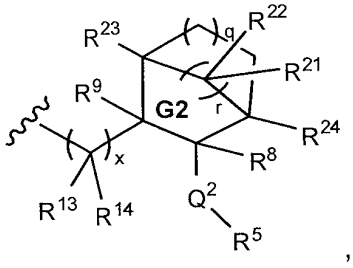
As variáveis restantes são cada e independentemente conforme acima descrito para qualquer conjunto de variáveis para Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados pela Fórmula Estrutural (IA) ou (I), sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, onde:

R^4 é:



, ou



,

onde os anéis G1 e G2 são cada e independentemente um anel em ponte

não-aromático de 5-10 membros opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A.

Cada um de R^8 e R^9 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$,

R^{21}, R^{22}, R^{23} e R^{24} são cada um independentemente -H, halogênio, -OH ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi.

Q^2 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2$-, $-N(R)SO_2$-, $-SO_2NR'$-, $-NRSO_2NR'$- ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1$-. Alternativamente Q^2 é independentemente -O-,$-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR-, $-CO_2SO_2$-, $-P(O)_2O$- ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1$-.

Alternativamente Q^2 é independentemente -O- ou $-CO_2$-.

Em algumas modalidades, os anéis E e G (incluindo G1-G5) são opcionalmente e independentemente substituídos mais com um ou mais casos de J^A (para carbociclo) ou J^B (para heterociclo), onde cada um de J^A e J^B é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, -NCO e Q^1-R^5 e onde:

Q^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2$-, $-N(R)SO_2$-, $-SO_2NR'$-, $-NRSO_2NR'$- ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1$- e Y^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2$-, $-SO_2NR'$-, $-NRSO_2$- ou $-NRSO_2NR'$-.

Alternativamente: Q^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -

SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2NR'-, -NRSO_2NR'- ou -(CR^6R^7)$_p$-Y^1-; e Y^1 é independentemente -O-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO_2- ou -OC(O)NR-.

Em ainda outra modalidade, Q^1 e Y^1 são cada um independentemente conforme descrito acima no parágrafo anterior, e:

R^5 é independentemente i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alifático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iii) um carbociclo C_3-C_8 não-aromático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iv) um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; v) ou um heterociclo não-aromático de 4-8 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1} ou vi) um anel heteroarila de 5-6 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1}; e

cada um de J^{C1} e J^{D1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO_2R^a, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(O)OR^b, -OCONHR^c, -NHC(O)NHC(O)OR^b, -N(CH_3)R^c, -N(CH_3)C(O)R^b, -C(O)N(CH_3)R^c, -N(CH_3)C(O)NHR^c, -N(CH_3)C(O)OR^b, -OCON(CH_3)R^c, -C(O)$NHCO_2R^b$, -C(O)N(CH_3)CO_2R^b, -N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b, -$NHSO_2R^b$, -SO_2NHR^b, -SO_2N(CH_3)R^b e -N(CH_3)SO_2R^b.

Em algumas modalidades específicas, os compostos são representados pela Fórmula Estrutural (IA) ou (I), onde:

R^1 é -H.

R^2 é -H, -CH_3, -CH_2OH ou -NH_2. Especificamente, R^2 é -H ou -CH_2OH.

R^3 é -H, -F, -Cl, C_{1-4} alquila ou C_{1-4} haloalquila. Alternativamente, R^3 é -H, -F ou -Cl.

Z^1 é -H, -F ou -Cl.

Z^2 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e -O(C_1-C_4 alquila).

Z^3 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou

mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e -O(C_1-C_4 alquila).

R^5 é: i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído; iii) um carbociclo não-aromático C_3-C_7, opcionalmente substituído; iv) um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído; v))um grupo fenila opcionalmente substituído; vi) um anel heteroarila de 5-6 membros opcionalmente substituído; ou opcionalmente, junto com R e o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, forma um heterociclo não-aromático opcionalmente substituído, de 5-7 membros; e

o dito grupo alquila representado por R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila), C_1-C_4 alcóxi, -NRCO(C_1-C_4 alquila), -CONR(C_1-C_4 alquila), -NRCO_2(C_1-C_4 alquila), um carbociclo não-aromático C_3-C_7 opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, um heterociclo não-aromático de 4-7 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; e uma fenila opcionalmente substituída com um ou mais casos de J^{E1}; e

onde cada um dos ditos carbociclo, heterociclo, fenila e heteroarila representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -OC(O)(C_1-C_4 alquila), -C(O)O(C_1-C_4 alquila) e -CO_2H, onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

As variáveis restantes, incluindo R^4 que inclui um anel espiro representado por anéis E e F, ou um anel em ponte representado pelos anéis G1-G5, são cada e independentemente conforme descrito em qualquer uma

das quatro modalidades anteriores.

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados pela Fórmula Estrutural (IA) ou (I), onde valores das variáveis são cada e independentemente conforme descrito na modalidade anterior, exceto:

Z^2 é -H;

Z^3 é -H;

R^5 é independentemente: i) -H ou ii) um grupo C_1-C_6-alquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -OC(O)(C_1-C_4 alquila), -C(O)O(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, carbociclo C3-C8 não-aromático, heterociclo não-aromático de 4-8 membros, fenila e heteroarila de 5-6 membros;

onde cada um dos ditos grupos alquila referidos nos substituintes do grupo C_1-C_6 alquila representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e

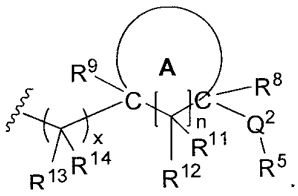
onde cada um dos ditos carbociclo, fenila, heterociclo e heteroarila referidos nos substituintes do grupo C_1-C_6 alquila representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Em ainda outra modalidade, cada um dos anéis E, G1-G5, é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_6 alquila, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -O(C_1-C_6 alquila), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alquila), -C(O)N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_6-alquila), -OC(O)(C_1-C_6 alquila), -NHC(O)(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)C(O)(C_1-C_6

alquila), e $-CO_2R^b$; onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, cada um dos anéis E, G1-G5, é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila), C_1-C_4 alcóxi e C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e $-O(C_1-C_4$ alquila).

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados pela Fórmula Estrutural (IA) ou (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, onde:

R^4 é:



O Anel A é um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros não-aromático, ou o Anel A e R^8 formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros, não-aromático ou o anel A e R^9 formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros, não-aromático ou o anel A e R^{11} formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros, não-aromático, onde cada um do dito carbociclo é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^A e onde cada carbociclo é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^B.

R^1 é -H.

R^2 é -H, $-CH_3$, $-CH_2OH$ ou $-NH_2$. Especificamente, R^2 é -H ou $-CH_2OH$.

R^3 é -H, -F, -Cl, C_{1-4} alquila (por exemplo, $-CH_3$ ou $-C_2H_5$) ou C_{1-4}

haloalquila (por exemplo, $-CF_3$). Alternativamente, R^3 é -H, -F, ou -Cl.

Z^1 é -H, -F ou -Cl.

Z^2 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e $-O(C_1$-C_4 alquila).

Z^3 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e $-O(C_1$-C_4 alquila).

Q^2 é independentemente -O-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

Y^1 é -O-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-,-NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$ ou $-CO_2SO_2-$.

R^5 é: i) -H; ii) um grupo C_1-C^6 alquila opcionalmente substituído; iii) um carbociclo não-aromático C_3-C_7, opcionalmente substituído; iv) um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído; v))um grupo fenila opcionalmente substituído; vi) um anel heteroarila de 5-6 membros opcionalmente substituído; ou opcionalmente, junto com R e o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, forma um heterociclo não-aromático opcionalmente substituído, de 5-7 membros; e

o dito grupo alquila representado por R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila), C_1-C_4 alcóxi, $-NRCO(C_1$-C_4 alquila), $-CONR(C_1$-C_4 alquila), $-NRCO_2(C_1$-C_4 alquila), um carbociclo C_3-C_7 não-aromático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, um heterociclo não-aromático de 4-7 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; e uma fenila opcionalmente substituída com um ou mais casos de J^{E1};

onde cada um dos ditos carbociclo, heterociclo, fenila e heteroarila representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído

com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -OC(O)(C_1-C_4 alquila), -C(O)O(C_1-C_4 alquila) e -CO_2H, onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Cada um de R^8 e R^9 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$,

R^{11}, R^{12}, R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H, halogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi e C_1-C_6 alcóxi.

Cada um de J^A e J^B é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_6 alquila, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -O(C_1-C_6 alquila), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alquila), -C(O)N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_6-alquila), -OC(O)(C_1-C_6 alquila), -NHC(O)(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)C(O)(C_1-C_6 alquila) e -CO_2R^b; onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

n é 0 ou 1.

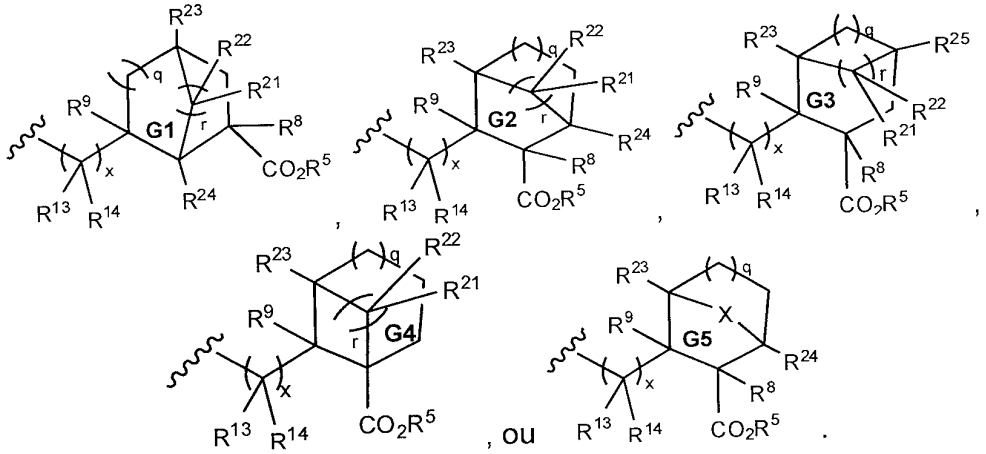
x é 0 ou 1.

As variáveis restantes são cada e independentemente conforme acima descrito em qualquer conjunto de variáveis para Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados

pela Fórmula Estrutural (IA) ou (I), ou sais farmaceuticamente aceitáveis, onde:

R^4 é:



Cada um dos anéis G1-G4 é independentemente um carbociclo em ponte não-aromático de 5-10 membros opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A, e o anel G5 é um heterociclo em ponte não-aromático de 5-10 membros opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^B.

X é -O-, -S- ou $-NR^g-$.

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} e R^{25} são cada um independentemente -H, halogênio, -OH, C_1-C_6 alcóxi ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_6 alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila$)_2$, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)N(C_1$-C_6 alquila$)_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-alquila), $-OC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-NHC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila$)C(O)(C_1$-C_6 alquila).

R^g é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi.

q é 0, 1 ou 2,

r é 1 ou 2,

As variáveis restantes são cada e independentemente conforme

acima descrito no parágrafo anterior.

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados pela Fórmula Estrutural (IA) ou (I), ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, onde as variáveis são cada e independentemente conforme acima descrito no parágrafo anterior exceto aqueles descritos abaixo:

R^1 é -H.

R^2 é -H.

R^3 é -H, -F, -Cl, C_{1-4} alquila ou C_{1-4} haloalquila. Alternativamente, R^3 é -H, -F ou -Cl.

Z^1 é -H, -F ou -Cl.

Z^2 é -H.

Z^3 é -H.

X é -O-.

R^5 é -H, uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou fenila opcionalmente substituída.

Cada R^8 é independentemente -H, halogênio, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila ou -O(C_1-C_4 alquila).

Cada um de R^9, R^1, e R^{14} é independentemente -H ou C_1-C_4 alquila.

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, e R^{25} são cada um independentemente -H, halogênio, -OH, C_1-C_6 alcóxi ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, C_1-C_6 alquila e -O(C_1-C_6 alquila). Especificamente R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} e R^{25} são cada um independentemente -H, C_{1-6} alquila ou C_{1-6} haloalquila.

Cada um dos anéis G1-G5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -O(C_1-C_6 alquila), C_1-C_4 alquila que é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi e C_1-C_4 alcóxi.

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados por qualquer uma das Fórmulas Estruturais I-V (daqui em diante referência a Fórmulas Estruturais I-IV inclui Fórmulas Estruturais I, IA, II, III, IV, V e VI) e XI(A)-XIV (daqui em diante referências às Fórmulas Estruturais XI(A)-XIV inclui Fórmulas Estruturais XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII, e XIV), onde os valores das variáveis são independentemente conforme acima descrito em qualquer uma das modalidades exceto que R^3 é C_{1-6} alquila, tal como metila ou etila.

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados por qualquer uma das Fórmulas Estruturais I-V e XI(A)-XIV, onde valores das variáveis são independentemente conforme descrito acima em qualquer uma das modalidades descritas acima, exceto que x é 0.

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados por qualquer uma das Fórmulas Estruturais I, IA, II, VI, XI(A) e XI(B), onde valores das variáveis são independentemente conforme descrito acima em qualquer uma das modalidades descritas acima, exceto que o anel A está em ponte.

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados por qualquer uma das Fórmulas Estruturais I, IA, II, VI, XI(A) e XI(B), onde os valores das variáveis são independentemente conforme descrito acima em qualquer uma das modalidades descritas acima, exceto que Q^2 é independentemente -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$ ou, alternativamente, Q^2 é independentemente $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados por qualquer uma das Fórmulas Estruturais I-V e XI(A)-XIV, onde valores das variáveis são independentemente conforme acima descrito em qualquer uma das modalidades descritas acima, contanto que quando Q^2 for -O- ou -

NR-, então o anel A seja substituído mais com J^A que não -H; e contanto que se Q^3 for -C(O)-, então R^5 seja um grupo C_1-C_6 alifático substituído; um carbociclo C_3-C_8 opcionalmente substituído; um grupo arila de 6-10 membros opcionalmente substituído; heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído. Em uma modalidade específica, quando Q^2 é -O- ou -NR-, então o anel A é substituído mais com J^A outro que não -H na posição germinal para $-Q^2R^5$.

Em ainda outra modalidade, a presente invenção refere-se ao uso de qualquer composto selecionado dos compostos mostrados nas FIGURAS 3, 4, 5, 6, 7 e 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para qualquer um dos usos descritos acima.

Em algumas modalidades, os compostos são representados por qualquer uma das Fórmulas Estruturais I-V e XI(A)-XIV, e as variáveis são cada e independentemente conforme mostrado nos Compostos das FIGURAS 1-8.

Em ainda outra modalidade, a presente invenção refere-se ao uso de um composto descrito em qualquer uma das modalidades, incluindo vários conjuntos de variáveis, para as Fórmulas Estruturais I-V e XI(A)-XIV descritas acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para qualquer um dos usos descritos acima, contanto que quando R^3 for -Cl, Z^1 for -F e Z^2 for -H, então R^4 não seja 2-NH_2-cicloexila.

Em ainda outra modalidade, os compostos descritos aqui ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos podem ser usados para reduzir o título viral em uma amostra biológica (por exemplo, uma cultura de célula infectada) ou em humanos (por exemplo, título viral de pulmão em um paciente).

O termo "condição mediada por vírus influenza", "infecção por influenza" ou "influenza", conforme aqui usado, é usado intercomutavelmente para significar a doença causada por uma infecção com um vírus influenza.

Influenza é uma doença infecciosa que afeta aves e mamíferos causada por vírus influenza. Os vírus influenza são vírus RNA da família *Or-*

thomyxoviridae, que compreende cinco gêneros: Influenzavirus A, Influenzavirus B, Influenzavirus C, Isavirus e Thogotovirus. O gênero Influenzavirus A tem uma espécie, vírus Influenza A que pode ser subdividido em sorotipos diferentes com base na resposta de anticorpo a esses vírus:

H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3 e H10N7. O gênero vírus Influenza B tem uma espécie, vírus influenza B. O Influenza B infecta quase que exclusivamente humanos e é menos comum que a Influenza A. O gênero vírus Influenza C tem uma espécie, vírus Influenza C, que infecta humanos e porcos e pode causar doença severa e epidemia local. No entanto, o vírus Influenza C é menos comum do que outros tipos e geralmente parece causar doença leve em crianças.

Em algumas modalidades da invenção, influenza ou vírus influenza são associados com vírus Influenza A ou B. Em algumas modalidades da invenção, influenza ou vírus influenza estão associados com vírus Influenza A. Em algumas modalidades específicas da invenção, vírus Influenza A é H1N1, H2N2, H3N2 ou H5N1.

Em humanos, sintomas comuns de influenza são calafrios, febre, faringite, dores musculares, dor de cabeça severa, tosse, fraqueza e desconforto geral. Em casos mais sérios, a influenza causa pneumonia, que pode ser fatal, particularmente em crianças pequenas e idosos. Embora ela seja frequentemente confundida com resfriado comum, a influenza é uma doença muito mais severa e é causada por um tipo de vírus diferente. A influenza pode produzir náusea e vômito, especialmente em crianças, mas esses sintomas são mais característicos da gastroenterite relacionada, que é algumas vezes chamada "gripe de estômago" ou "gripe de 24 horas".

Os sintomas da influenza podem começar repentinamente um ou dois dias após a infecção. Geralmente os primeiros sintomas são calafrios ou uma sensação de frio, mas febre é também comum no início da infecção, com as temperaturas do corpo variando de 38-39°C (aproximadamente 100-103° F). Muitas pessoas ficam tão doentes que elas ficam de cama por vários dias, com dores em todo o corpo, que são piores nas costas e pernas. Os sintomas da influenza podem incluir: dores no corpo, especialmente jun-

tas e garganta, frio extremo e febre, fadiga, dor de cabeça, olhos lacrimejantes irritados, olhos avermelhados, pele (especialmente face), boca, garganta e nariz, dor abdominal (em crianças com influenza B). Sintomas de influenza são não-específicos, coincidente com muitos patógenos ("doença tipo influenza"). Geralmente, dados de laboratório são necessários a fim de confirmar o diagnóstico.

Os termos "doença", "distúrbio" e "condição" podem ser usados intercomutavelmente aqui para se referir a uma condição médica ou patologia mediada por vírus influenza.

Conforme aqui usado, os termos "indivíduo" e "paciente" são usados intercomutavelmente. Os termos "indivíduo" e "paciente" referem-se a um animal (por exemplo, uma ave tal como uma galinha, codorna ou peru, ou um mamífero), especificamente um "mamífero" incluindo um não-primata (por exemplo, uma vaca, porco, cavalo, ovelha, coelho, porquinho-da-índia, rato, gato, cachorro e camundongo) e um primata (por exemplo, um macaco, chimpanzé e um humano), e mais especificamente um humano. Em uma modalidade, o indivíduo é um animal não-humano tal como um animal de fazenda (por exemplo, um cavalo, vaca, porco ou ovelha) ou um animal de estimação (por exemplo, um cachorro, gato, porquinho-da-índia ou coelho). Em uma modalidade preferida, o indivíduo é um "humano".

O termo "amostra biológica", conforme aqui usado, inclui, sem limitação, culturas celulares ou seus extratos; material de biópsia obtido de um mamífero ou seus extratos; sangue, saliva, urina, fezes, sêmen, lágrimas ou outros fluidos do corpo ou seus extratos.

Conforme aqui usado "multiplicidade de infecção" ou "MOI" é a razão de agentes infecciosos (por exemplo, fago ou vírus) para alvos de infecção (por exemplo, célula). Por exemplo, quando se referindo a um grupo de células inoculadas com partículas de vírus infeccioso, a multiplicidade de infecção ou MOI é a razão definida pelo número de partículas de vírus infeccioso depositadas em uma cavidade dividido pelo número de células alvo presentes naquela cavidade.

Conforme aqui usado, o termo "inibição de replicação do vírus

influenza" inclui ambos a redução na quantidade de replicação de vírus (por exemplo, a redução em pelo menos 10%) e a parada completa de replicação de vírus (isto é, 100% de redução na quantidade de replicação de vírus). Em algumas modalidades, a replicação de vírus influenza é inibida em pelo menos 50%, pelo menos 65%, pelo menos 75%, pelo menos 85%, pelo menos 90% ou pelo menos 95%.

A replicação do vírus influenza pode ser medida através de qualquer meio adequado conhecido na técnica. Por exemplo, o título viral da influenza em uma amostra biológica (por exemplo, uma cultura de célula infectada) ou em humanos (por exemplo, título viral de pulmão em um paciente) pode ser medido. Mais especificamente, para ensaios baseados em célula, em cada caso as células são culturadas *in vitro*, vírus é adicionado à cultura na presença ou na ausência de um agente de teste, e após uma duração de tempo adequada um ponto final dependente de vírus é avaliado. Para ensaios típicos, as células de rim canino Madin-Darby (MDCK) e a linhagem de influenza adaptada à cultura de tecido padrão, A/Puerto Rico/8/34 podem ser usadas. Um primeiro tipo de ensaio de célula que pode ser usado na invenção depende da morte das células alvo infectadas, um processo chamado efeito citopático (CPE), onde infecção por vírus causa exaustão dos recursos celulares e eventual lise da célula. No primeiro tipo de ensaio celular, uma fração baixa de células nas cavidades de uma placa de microtitulação é infectada (tipicamente 1/10 a 1/1000), o vírus é passado por várias rodadas de replicação durante 48-72 horas, então a quantidade de morte celular é medida usando uma diminuição em teor de ATP celular comparado com controles não-infectados. Um segundo tipo de ensaio celular que pode ser empregado na invenção depende da multiplicação de moléculas de RNA específicas de vírus nas células infectadas, com níveis de RNA sendo diretamente medidos usando o método de hibridização de DNA de cadeia ramificada (bDNA). No segundo tipo de ensaio celular, um número baixo de células é inicialmente infectado em cavidades de uma placa de microtitulação, o vírus é deixado replicar nas células infectadas e se espalha para rodadas adicionais de células, então as células são lisadas e o teor de RNA viral é

medido. Este ensaio é parado logo, geralmente após 18-36 horas, enquanto todas as células alvo são ainda viáveis. RNA viral é quantificado através de hibridização para sondas de oligonucleotídeo específicas fixadas a cavidades de uma placa de ensaio, então amplificação do sinal através de hibridização com sondas adicionais ligadas a uma enzima repórter.

Conforme aqui usado, um "título viral (ou título)" é uma medida de concentração de vírus. Teste de título pode empregar diluição serial para obter informação quantitativa aproximada de um procedimento analítico que inerentemente apenas avalia como positivo ou negativo. O título corresponde ao fator de diluição mais alto que ainda dá uma leitura positiva; por exemplo, leituras positivas nas primeiras 8 diluições duplas seriais se traduz em um título de 1:256. Um exemplo específico é título viral. Para determinar o título, várias diluições serão preparadas, tais como 10^{-1}, 10^{-2}, 10^{-3},...,10^{-8}. A concentração mais baixa para vírus que ainda infecta células é o título viral.

Conforme aqui usado, os termos "tratar", "tratamento" e "tratando" referem-se a ambos os tratamentos terapêutico e profilático. Por exemplo, tratamentos terapêuticos incluem a redução ou melhora da progressão, severidade e/ou duração de condições mediadas por vírus influenza, ou a melhora de um ou mais sintomas (especificamente, um ou mais sintomas discerníveis) de condições mediadas por vírus influenza, resultante da administração de uma ou mais terapias (por exemplo, um ou mais agentes terapêuticos tal como um composto ou composição da invenção). Em modalidades específicas, o tratamento terapêutico inclui a melhora de pelo menos um parâmetro físico mensurável de uma condição mediada por vírus influenza. Em outras modalidades, o tratamento terapêutico inclui a inibição da progressão de uma condição mediada por vírus influenza, ou fisicamente através de, por exemplo, estabilização de um sintoma discernível, fisiologicamente, por exemplo, através da estabilização de um parâmetro físico, ou ambos. Em outras modalidades, o tratamento terapêutico inclui a redução ou estabilização de infecções mediadas pelo vírus influenza. Fármacos antivirais podem ser usados no ambiente comunitário para tratar pessoas que já têm influenza ou reduzir a severidade de sintomas e reduzir o número de

dias que elas estão doentes.

O termo "quimioterapia" refere-se ao uso de medicações, por exemplo, fármacos de molécula pequena (ao invés de "vacinas") para tratamento de um distúrbio ou doença.

Os termos "profilaxia" ou "uso profilático" e "tratamento profilático" conforme aqui usado referem-se a qualquer procedimento médico ou de saúde pública cujo propósito é prevenir, ao invés de tratar ou curar, uma doença. Conforme aqui usado, os termos "prevenir", "prevenção" e "prevenindo" referem-se à redução no risco de adquirir ou desenvolver uma dada condição, ou a redução ou inibição da recorrência ou dita condição em um indivíduo que não está doente, mas que esteve ou pode estar perto de uma pessoa com a doença. O termo "quimioprofilaxia" refere-se ao uso de medicações, por exemplo, fármacos de molécula pequena (ao invés de "vacinas") para a prevenção de uma doença ou distúrbio.

Conforme aqui usado, uso profilático inclui o uso em situações onde um surto foi detectado, para prevenir contágio ou espalhamento da infecção em lugares onde várias pessoas que estão sob risco de complicações sérias por influenza vivem em contato próximo umas com as outras (por exemplo, em uma ala médica, creche, asilo, etc). Ele também inclui o uso dentre populações que requerem proteção de influenza, mas que ou não têm proteção após vacinação (por exemplo, devido a sistema imune fraco) ou quando a vacina não está disponível para eles ou quando eles não podem receber a vacina por causa de feitos colaterais. Ele também inclui uso durante as duas semanas seguindo vacinação, uma vez que durante este tempo a vacina ainda é ineficaz. Uso profilático pode também incluir tratamento de uma pessoa que não está doente com a influenza ou não é considerado sob risco alto de complicações, a fim de reduzir as chances de ser infectado com a influenza e passá-la para uma pessoa sob risco alto em contato próximo com ele (por exemplo, profissionais de cuidado de saúde, profissionais de asilos, etc).

De acordo com US CDC, um "surto" de influenza é definido como um aumento súbito de doença respiratória febril aguda (AFRI) (*Acute*

Febrile Respiratory Illness) ocorrendo dentro de um período de 48 a 72 horas em um grupo de pessoas que estão muito próximas umas das outras (por exemplo, na mesma área de uma instalação de vivência assistida, na mesma casa, etc) acima de uma taxa normal ou quando qualquer indivíduo na população sendo analisada é testado positivo para influenza. Um caso de influenza confirmado através de qualquer método de teste é considerado um surto.

Um "grupo" é definido como um grupo de três ou mais casos de AFRI ocorrendo dentro de um período de 48 a 72 horas em um grupo de pessoas que estão em proximidade grande uma das outras (por exemplo, na mesma área de uma instalação de vivência assistida, na mesma casa, etc).

Conforme aqui usado, o "caso de índice", "caso primário" ou "zero paciente" é o paciente inicial na amostra de população de uma investigação epidemiológica. Quando usado em geral para se referir a tais pacientes em investigações epidemiológicas, o termo não é escrito em letras maiúsculas. Quando o termo é usado para se referir a uma pessoa específica no lugar do nome dessa pessoa em um relatório em uma investigação específica, o termo é escrito em letras maiúsculas como Zero Paciente. Frequentemente os cientistas pesquisam pelo caso índice para determinar como a doença se espalhou e qual reservatório mantém a doença entre os surtos. Note que o caso índice é o primeiro paciente que indica a existência de um surto. Casos anteriores podem ser encontrados e são chamados primário, secundário, terciário, etc.

Em uma modalidade, os métodos da invenção são uma medida preventiva ou "de prevenção" para um paciente, especificamente um humano, tendo uma predisposição a complicações resultantes de infecção por um vírus influenza. O termo "de prevenção" conforme aqui usado como, por exemplo, em uso de prevenção, "preventivamente", etc, é o uso profilático em situações onde um "caso índice" ou um "surto" foi confirmado, a fim de prevenir o espalhamento de infecção no resto do grupo da comunidade ou população.

Em outra modalidade, os métodos da invenção são aplicados

como uma medida "de prevenção" a membros de um grupo de comunidade ou população, especificamente humanos, a fim de prevenir o espalhamento de infecção.

Conforme aqui usado, uma "quantidade eficaz" refere-se a uma quantidade suficiente para elicitar a resposta biológica desejada. Na presente invenção a resposta biológica desejada é inibir a replicação do vírus influenza, reduzir a quantidade de vírus influenza ou reduzir ou melhorar a severidade, duração, progressão ou início de uma infecção do vírus influenza, prevenir o avanço de uma infecção pelo vírus influenza, prevenir a recorrência, desenvolvimento, início ou progressão de um sintoma associado com uma infecção pelo vírus influenza, ou aumentar ou melhorar o(s) efeito(s) profilático(s) ou terapêutico(s) de outra terapia usada contra infecções por influenza. A quantidade precisa de composto administrada a um indivíduo vai depender do modo de administração, do tipo e severidade da infecção e das características do indivíduo, tais como saúde geral, idade, sexo, peso do corpo e tolerância a fármacos. O versado na técnica será capaz de determinar dosagens apropriadas dependendo desses e outros fatores. Quando co-administrado com outros agentes antivirais, por exemplo, quando co-administrado com uma medicação anti-influenza, uma "quantidade eficaz" do segundo agente vai depender do tipo de fármaco usado. Dosagens adequadas são conhecidas para agentes aprovados e podem ser ajustadas pelo versado na técnica de acordo com a condição do indivíduo, o tipo de condição(ões) sendo tratada(s) e a quantidade de um composto descrito aqui sendo usado. Em casos onde nenhuma quantidade é expressamente mencionada, uma quantidade eficaz deve ser suposta. Por exemplo, compostos descritos aqui podem ser administrados a um indivíduo em uma faixa de dosagem entre a partir de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso do corpo/dia para tratamento terapêutico ou profilático.

Em geral, regimes de dosagem podem ser selecionados de acordo com uma variedade de fatores incluindo o distúrbio sendo tratado e a severidade do distúrbio; a atividade do composto específico empregado; a composição específica empregada; a idade, peso do corpo, saúde geral,

sexo e dieta do paciente; o momento de administração, via de administração e taxa de excreção do composto específico empregado; funções renal e hepática do indivíduo; e o composto particular ou sal do mesmo empregado, a duração do tratamento; fármacos usados em combinação ou coincidentemente com o composto específico empregado e fatores similares bem conhecidos na técnica médica. O versado na técnica pode prontamente determinar e prescrever a quantidade eficaz dos compostos descritos aqui requerida para tratar, prevenir, inibir (totalmente ou parcialmente) ou parar o progresso da doença.

Dosagens dos compostos descritos aqui podem variar entre a partir de cerca de 0,01 a cerca de 100 mg/kg de peso do corpo/dia, cerca de 0,01 a cerca de 50 mg/kg de peso do corpo/dia, cerca de 0,1 a cerca de 50 mg/kg de peso do corpo/dia ou cerca de 1 a cerca de 25 mg/kg de peso do corpo/dia. É compreendido que a quantidade total por dia pode ser administrada em uma dose única ou pode ser administrada em dosagem múltipla, tal como duas vezes por dia (por exemplo, a cada 12 horas), três vezes por dia (por exemplo, a cada 8 horas) ou quatro vezes por dia (por exemplo, a cada 6 horas).

Para tratamento terapêutico, os compostos descritos aqui podem ser administrados a pacientes dentro de, por exemplo, 48 horas (ou dentro de 40 horas ou menos do que 2 dias ou menos do que 1,5 dia ou dentro de 24 horas) do início dos sintomas (por exemplo, congestão nasal, dor de garganta, tosse, dores, fadiga, dores de cabeça e calafrios/suores). O tratamento terapêutico pode durar qualquer duração adequada, por exemplo, por 5 dias, 7 dias, 10 dias, 14 dias, etc. Para tratamento profilático durante um surto em uma comunidade, os compostos descritos aqui podem ser administrados a um paciente dentro de, por exemplo, 2 dias do início dos sintomas no caso índice, e pode ser continuado por qualquer duração adequada, por exemplo, por 7 dias, 10 dias, 14 dias, 20 dias, 28 dias, 35 dias, 42 dias, etc.

Vários tipos de métodos de administração podem ser empregados na invenção e são descritos em detalhes abaixo sob a seção intitulada "Métodos de Administração".

Terapia de Combinação

Uma quantidade eficaz pode ser obtida no método ou composição farmacêutica da invenção empregando um composto de qualquer uma das Fórmulas Estruturais I-V (por exemplo, Fórmulas Estruturais I, IA, II, III, IV e V) e XI(A)-XIV (por exemplo, Fórmulas Estruturais XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII e XIV) ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável (por exemplo, hidrato) do mesmo sozinho ou em combinação com um agente terapêutico adequado adicional, por exemplo, um agente antiviral ou vacina. Quando "terapia de combinação" é empregada, uma quantidade eficaz pode ser obtida usando uma primeira quantidade de um composto de qualquer uma das Fórmulas Estruturais I-V e XI(A)-XIV, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável (por exemplo, hidrato) do mesmo, e uma segunda quantidade de um agente terapêutico adequado adicional (por exemplo, um agente antiviral ou vacina).

Em outra modalidade da presente invenção, o composto de qualquer uma das Fórmulas Estruturais I-V e XI(A)-XIV e o agente terapêutico adicional são cada um administrados em uma quantidade eficaz (isto é, cada um em uma quantidade que seria terapeuticamente eficaz se administrado sozinha). Em outra modalidade, o composto de qualquer uma das Fórmulas Estruturais I-V e XI(A)-XIV e o agente terapêutico adicional são cada um administrados em uma quantidade que sozinho não provê um efeito terapêutico (uma dose subterapêutica). Em ainda outra modalidade, o composto de qualquer uma das Fórmulas Estruturais I-V e XI(A)-XIV pode ser administrada em uma quantidade eficaz, enquanto o efeito terapêutico adicional é administrado em uma dose subterapêutica. Em outra modalidade ainda, o composto de qualquer uma das Fórmulas Estruturais I-V e XI(A)-XIV pode ser administrado em uma dose subterapêutica, enquanto o agente terapêutico adicional, por exemplo, um agente terapêutico para câncer adequado, é administrado em uma quantidade eficaz.

Conforme aqui usado, o termo "em combinação" ou "co-administração" pode ser usado intercomutavelmente para se referir ao uso de mais de uma terapia (por exemplo, um ou mais agentes profiláticos e/ou

terapêuticos). O uso dos termos não restringe a ordem que as terapias (por exemplo, agentes profiláticos e/ou terapêuticos) são administrados a um indivíduo.

Co-administração compreende administração das primeira e segunda quantidades dos compostos da coadministração de uma maneira essencialmente simultânea, tal como em uma composição farmacêutica única, por exemplo, cápsula ou comprimido tendo uma razão fixa de primeira e segunda quantidades, ou em cápsulas ou comprimidos separados, múltiplos, para cada uma. Ainda, tal co-administração também compreende uso de cada composto de uma maneira sequencial em qualquer ordem.

Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a métodos de terapia de combinação para inibição da replicação de vírus da gripe em amostras biológicas ou pacientes ou para tratamento ou prevenção de infecção pelo vírus influenza em pacientes usando os compostos ou composições farmacêuticas da invenção de qualquer uma das Fórmulas Estruturais I-V e XI(A)-XIV. Desta maneira, as composições farmacêuticas da invenção também incluem aquelas compreendendo um inibidor de replicação do vírus da gripe da presente invenção em combinação com um composto antiviral exibindo atividade do vírus anti-Influenza.

Métodos de uso dos compostos e composições da invenção também incluem combinações de quimioterapia com um composto ou composição de qualquer uma das Fórmulas Estruturais I-V e XI(A)-XIV ou com uma combinação de um composto ou composição da presente invenção com outro agente antiviral e vacinação com uma vacina da gripe.

Quando co-administração envolve a administração separada da primeira quantidade de um composto de qualquer uma das Fórmulas Estruturais I-V e XI(A)-XIV e uma segunda quantidade de um agente terapêutico adicional, os compostos são administrados suficientemente próximos no tempo para ter o efeito terapêutico desejado. Por exemplo, o período de tempo entre cada administração que pode resultar no efeito terapêutico desejado pode variar de minutos a horas e pode ser determinado levando em consideração as propriedades de cada composto tais com potência, solubili-

dade, biodisponibilidade, meia-vida no plasma e perfil cinético. Por exemplo, um composto de qualquer uma das Fórmulas Estruturais I-V e XI(A)-XIV e um segundo agente terapêutico podem ser administrados em qualquer ordem dentro de cerca de 24 horas um do outro, dentro de cerca de 16 horas um do outro, dentro de cerca de 8 horas um do outro, dentro de cerca de 4 horas um do outro, dentro de cerca de 1 hora um do outro ou dentro de cerca de 30 minutos um do outro.

Mais especificamente, uma primeira terapia (por exemplo, um agente profilático ou terapêutico tal como um composto da invenção) pode ser administrada antes da (por exemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas ou 12 semanas antes), concomitantemente com ou subsequente a (por exemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas ou 12 semanas depois) administração de uma segunda terapia (por exemplo, um agente profilático ou terapêutico tal como um agente anticâncer) a um indivíduo.

É compreendido que o método de co-administração de uma primeira quantidade de um composto de qualquer uma das Fórmulas Estruturais I-V e XI(A)-XIV e uma segunda quantidade de um agente terapêutico adicional pode resultar em um efeito terapêutico aumentado ou sinérgico, onde o efeito combinado é maior do que o efeito aditivo que resultaria de administração separada da primeira quantidade do composto de qualquer uma das Fórmulas Estruturais I-V e XI(A)-XIV e da segunda quantidade do agente terapêutico adicional.

Conforme aqui usado, o termo "sinérgico" refere-se a uma combinação de um composto da invenção e outra terapia (por exemplo, um agente profilático ou terapêutico), que é mais eficaz do que os efeitos aditivos das terapias. Um efeito sinérgico de uma combinação de terapias (por exemplo, uma combinação de agentes profiláticos ou terapêuticos) pode per-

mitir o uso de dosagens menores de uma ou mais das terapias e/ou administração menos frequente das ditas terapias a um indivíduo. A habilidade em utilizar dosagens mais baixas de uma terapia (por exemplo, um agente profilático ou terapêutico) e/ou administrar a dita terapia menos frequentemente pode reduzir a toxidez associada com a administração da dita terapia a um indivíduo sem reduzir a eficácia da dita terapia na prevenção, cuidado ou tratamento de um distúrbio. Ainda, um efeito sinérgico pode resultar em eficácia aperfeiçoada de agentes na prevenção, cuidado ou tratamento de um distúrbio. Finalmente, um efeito sinérgico de uma combinação de terapias (por exemplo, uma combinação de agentes profiláticos ou terapêuticos) pode evitar ou reduzir efeitos colaterais adversos ou indesejados associados com o uso de qualquer terapia sozinha.

Quando a terapia de combinação usando compostos da presente invenção de qualquer uma das Fórmulas Estruturais I-V e XI(A)-XIV é em combinação com uma vacina para gripe, ambos os agentes terapêuticos podem ser administrados de maneira que o período de tempo entre cada administração pode ser maior (por exemplo, dias, semanas ou meses).

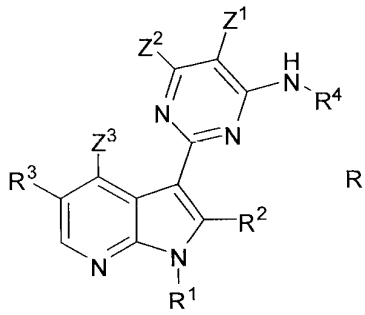
A presença de um efeito sinérgico pode ser determinada usando métodos adequados para avaliação de interação de fármaco. Métodos adequados incluem, por exemplo, a equação Sigmóide-Emax (Holford, N.H.G. e Scheiner, L.B., *Clin. Farmacokinet.* 6: 429-453 (1981)), a equação de aditividade de Loewe (Loewe, S. e Muischnek, H., *Arch. Exp. Patol Farmacol.* 114: 313-326 (1926)) e a equação de efeito mediano (Chou, T.C. e Talalay, P., *Adv. Enzyme Regul.* 22: 27-55 (1984)). Cada equação referida acima pode ser aplicada com dados experimentais para gerar um gráfico correspondente para auxiliar na avaliação dos efeitos da combinação de fármaco. Os gráficos correspondentes associados com a equação referida acima são a curva de concentração-efeito, curva de isobolograma e curva do índice de combinação, respectivamente.

Exemplos específicos que podem ser co-administrados com um composto descrito aqui incluem inibidores de neuraminidase, tais como oseltamivir (Tamiflu®) e Zanamivir (Rlenza®, bloqueadores de canal de íon viral

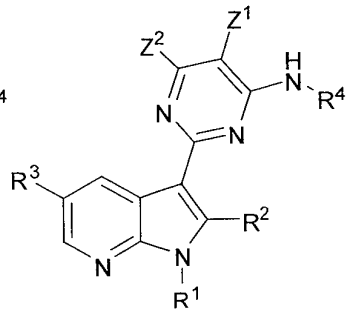
(proteína M2), tal como amantadina (Symmetrel®) e rimantadina (Flumadina®), e fármacos antivirais descritos no WO 2003/015798, incluindo T-705 sob desenvolvimento pela Toyama Chemical of Japan. (Vide também Ruruta e outros, *Antiviral Research*, 82: 95-102 (2009), "T-705 (flavipiravir) e compostos relacionados: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections"). Em algumas modalidades, os compostos descritos aqui podem ser co-administrados com uma vacina para gripe tradicional.

Compostos da Invenção

Outro aspecto da presente invenção refere-se em geral a compostos. Em uma modalidade, a presente invenção refere-se em geral a compostos representados pela Fórmula Estrutural (IA) ou (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos:



(IA)

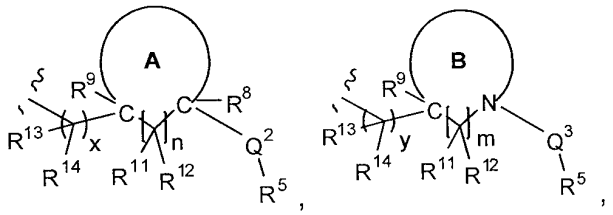


(I).

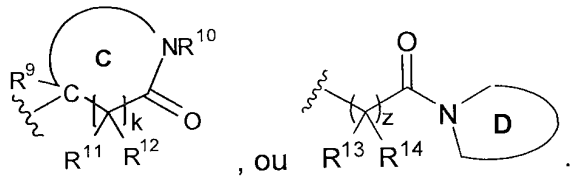
Um primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (I) e (IA) para os compostos da invenção é como segue:

R^1 é -H, C_1-C_6 alquila, -$S(O)_2$-R" ou -C(O)OR". Especificamente, R^1 é -H ou $S(O)_2$-R". Especificamente, R^1 é -H ou -$S(O)_2$-(fenila), onde a fenila é opcionalmente substituída com um ou mais selecionado do grupo consistindo em C_1-C_6 alquila e C_1-C_6 haloalquila. Mais especificamente, a fenila é opcionalmente substituída com um ou mais selecionado do grupo consistindo em -CH_3 e -CF_3 (por exemplo, em sua posição para). Especificamente, R^1 é -H ou C_{1-6} alquila. Especificamente, R^1 é -H.

R^4 é:



(A) (B)



(C) (D).

R" é independentemente: i) uma C_1-C_6-alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidroxila, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi; ou ii) um grupo C_3-C_6 carbocíclico, um grupo heteroarila de 5-6 membros, ou um grupo fenila, cada um opcionalmente e independentemente sendo substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, nitro, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_2-C_6 alcoxialquila, C_1-C_6 aminoalquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi. Especificamente, R" é independentemente uma heteroarila de 5-6 membros, opcionalmente substituída ou um grupo fenila opcionalmente substituído. Especificamente, R" é independentemente um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C_1-C_6 alquila e C_1-C_6 haloalquila.

Valores de Z^1, Z^2, Z^3, Q^1, Q^2, Q^3, Y^1, anéis A-D, R*, R, R', R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^a, R^b, R^c, R^d, J^A, J^B, J^{C1}, J^{D1} e J^{E1}, incluindo valores específicos e seus substituintes, são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I) para os métodos da invenção.

O valor p é independentemente 1, 2, 3 ou 4, Especificamente, p

é independentemente 1 ou 2.

Onde os anéis A e B são de 3-6-membros, n e m são cada um independentemente 0 ou 1; e k é independentemente 0, 1 ou 2. Alternativamente, onde os anéis A e B são de 7-10-membros, n e m, são cada um independentemente 0, 1 ou 2; e k é independentemente 0, 1 ou 2.

Os valores x e y são cada um independentemente 0, 1 ou 2.

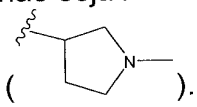
O valor z é 1 ou 2.

Contanto que se Y^1 for uma ligação, então R^5 não é nem -H nem um grupo C_1-C_6 alifático não-substituído. Especificamente, se Y^1 for uma ligação, então R^5 é um grupo C_1-C_6 alifático substituído; um carbociclo não-aromático C3-C8 opcionalmente substituído; um grupo arila carbociclo de 6-10 membros opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído. Especificamente, o grupo C_1-C_6 alifático representado por R^5 é substituído com um ou mais casos de J^{C1}, onde J^{C1} é independentemente selecionado de: um carbociclo não-aromático C_3-C_8, opcionalmente substituído, um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2N(R)R^b$; $-NRSO_2R^b$; e $-NRSO_2NRR^b$; ou opcionalmente dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, e fundidos ao respectivo anel ao qual eles estão ligados.

Contanto que se Q^2 e Q^3 forem cada e independentemente uma ligação, então R^5 é um carbociclo C_3-C_8 opcionalmente substituído não-aromático; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituí-

do. Especificamente, se Q^2 e Q^3 forem cada e independentemente uma ligação, então R^5 é um carbociclo C_3-C_8 opcionalmente substituído não-aromático; ou um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído.

Alternativamente, contanto que se os anéis A e B forem cada e independentemente de 5 ou 6 membros, R^1 e R^2 são ambos -H, R^3 é -Cl, Z^2 é -H e Z^1 é -F, então Q^2-R^5 e Q^3-R^5, respectivamente, não são H; e contanto que a porção -Q^3-R^5 do anel B não seja *N*-metil-3-pirrolidinila



).

Um segundo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I) para os compostos da invenção é como segue:

R^2 é -H ou -CH_3,

R^3 é -H, -Cl, -F, -Br, -CN, -CF_3, -O(C_1-C_4 alquila), -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$,

R^4 é selecionado das fórmulas A-D mostradas acima.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais (IA) e (I), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um terceiro subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural I para os compostos da invenção é como segue:

R^2 é -H ou -CH_3,

R^3 é -H, -F, -Cl, -CF_3, -NH_2, -NH(CH_3) ou -N(CH_3)$_2$,

R^4 é selecionado das fórmulas A-D mostradas acima.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais (IA) e (I), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um quarto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I) para os compostos da invenção é como segue:

R^2 é -H ou -CH_3,

R^3 é -H, -F ou -Cl.

R^4 é selecionado das fórmulas A-D mostradas acima.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais (IA) e (I), incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um quinto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I) para os compostos da invenção é como segue:

R^2 é -H.

R^3 é -H ou -Cl.

R^4 é selecionado das fórmulas A-D mostradas acima.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais (IA) e (I), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um sexto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I) para os compostos da invenção é como segue:

Cada um de R^2, R^3 e R^4 é independentemente conforme descrito no primeiro subconjunto, segundo subconjunto, terceiro subconjunto, quarto subconjunto ou quinto subconjunto, de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Z^1 é -H, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -F, -Cl, -CN, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_6 alquila), -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_6 alquila) ou -CON(C_1-C_6 alquila)$_2$; e Z^2 é -H, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila) ou -N(C_1-C_6 alquila)$_2$; onde cada um dos ditos grupos alquila (por exemplo, representados por C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -CO_2(C_1-C_6 alquila), -NH(C_1-C_6 alquila) e -N(C_1-C_6 alquila)$_2$) é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais (IA) e (I),

incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um sétimo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I) para os compostos da invenção é como segue:

Cada um de R^2, R^3 e R^4 é independentemente conforme descrito no primeiro subconjunto, segundo subconjunto, terceiro subconjunto, quarto subconjunto ou quinto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Z^1 é -H, -F, -Cl, $-CF_3$, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila) ou -CN; e Z^2 é -H, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alquila) ou -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, onde cada um dos ditos grupos alquila (por exemplo, representado por C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH(C_1-C_6 alquila) e -N(C_1-C_6 alquila)$_2$) é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais (IA) e (I), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro subconjunto de variáveis.

Um oitavo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I) para os compostos da invenção é como segue:

Cada um de R^2, R^3 e R^4 é independentemente conforme descrito no primeiro subconjunto, segundo subconjunto, terceiro subconjunto, quarto subconjunto ou quinto subconjunto, de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Z^1 é -H, -F, -Cl, C_1-C_4 haloalquila (por exemplo, $-CF_3$), C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila) ou -CN.

Z^2 é -H ou uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), -

$N(C_1\text{-}C_4$ alquila$)_2$, $-OCO(C_1\text{-}C_4$ alquila), $-CO(C_1\text{-}C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1\text{-}C_4$ alquila) e $C_1\text{-}C_4$ alcóxi.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais (IA) e (I), incluindo valores específicos, e provisões são cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro subconjunto de variáveis.

Um nono subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I) para os compostos da invenção é como segue:

Cada um de R^2, R^3 e R^4 é independentemente conforme descrito no primeiro subconjunto, segundo subconjunto, terceiro subconjunto, quarto subconjunto ou quinto subconjunto, de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Z^1 é -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$ ou -CN.

Z^2 é -H ou a $C_1\text{-}C_6$ alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $C_1\text{-}C_4$ alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1\text{-}C_4$ alquila), $-N(C_1\text{-}C_4$ alquila$)_2$, $-OCO(C_1\text{-}C_4$ alquila), $-CO(C_1\text{-}C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1\text{-}C_4$ alquila) e $C_1\text{-}C_4$ alcóxi.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais (IA) e (I), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Em um décimo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I) para os compostos da invenção, as variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I), incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme descrito acima para o primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto, sexto, sétimo, oitavo ou nono subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I); e onde aplicável:

cada R* independentemente é: i) -H; ii) $C_1\text{-}C_6$ alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1\text{-}C_4$ alquila), $-N(C_1\text{-}C_4$ alquila$)_2$, $-OCO(C_1\text{-}C_4$ alquila), $-CO(C_1\text{-}C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1\text{-}C_4$ alquila) e $C_1\text{-}C_4$ alcóxi; ou iii) um anel carbocíclico de

3-7 membros opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila), C_1-C_4 alcóxi e C_1-C_6 alquila, onde cada alquila é independentemente e opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e

R e R' são cada um independentemente -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquila)$_2$, e $-O(C_1-C_6$ alquila); ou opcionalmente R', junto com R^5 e o átomo de nitrogênio ao qual ele está ligado, forma um anel heterocíclico, não-aromático, de 5-7 membros, opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1}; e

R'' é independentemente um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C_1-C_6 alquila e C_1-C_6 haloalquila.

Em um décimo primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I) para os compostos da invenção, as variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I), incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme descrito acima para o primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto, sexto, sétimo, oitavo, nono ou décimo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I); e onde aplicável:

contanto que se Y^1 for uma ligação, então R^5 seja um grupo C_1-C_6 alifático substituído; um carbociclo C_3-C_8 opcionalmente substituído não-aromático; um grupo arila carbociclo de 6-10 membros opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído; e

contanto que se Q^2 e Q^3 forem cada e independentemente uma

ligação, então R^5 seja um carbociclo C_3-C_8 opcionalmente substituído não-aromático; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído.

Em um décimo segundo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I) para os compostos da invenção, as variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I), incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme descrito acima para o décimo primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I); e o grupo C_1-C_6 alifático representado por R^5, quando Y^1 é uma ligação, é substituído com um ou mais casos de J^{C1}, onde J^{C1} é independentemente selecionado de: um carbociclo C_3-C_8 não-aromático, opcionalmente substituído; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; e $-NRSO_2NR^cR^b$; ou opcionalmente dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, e fundidos ao respectivo anel ao qual eles estão ligados.

Um décimo terceiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I) é como segue:

Cada um de J^A e J^B é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo e Q^1-R^5; ou opcionalmente dois J^A e dois J^B, respectivamente, junto com o(s) átomo(s) ao(s) qual(ais) eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, e fundido ao anel ao qual eles estão ligados.

Q^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -

CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2NR'-, -$NRSO_2$- ou -$NRSO_2$NR'- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-.

Cada um de J^{C1} e J^{D1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO_2R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NRC(O)R^b, -C(O)NR^bR^c, -$NRC(O)NR^bR^c$, -NRC(O)OR^b, -$OCONR^bR^c$, -C(O)$NRCO_2R^b$, -NRC(O)NRC(O)OR^b, -C(O)NR(OR^b), -$SO_2NR^cR^b$, -$NRSO_2R^b$ e -$NRSO_2NR^cR^b$ ou, opcionalmente, dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, e fundidos ao respectivo anel ao qual eles estão ligados.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais (IA) e (I), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme descrito acima para o primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto, sexto, sétimo, oitavo, nono, décimo, décimo primeiro ou décimo segundo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Em um décimo quarto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I), valores das variáveis são independentemente conforme descrito acima no décimo sétimo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

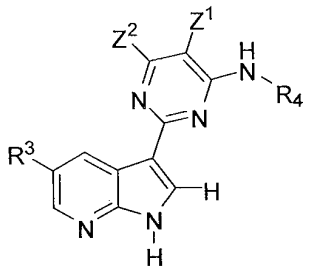
Em um décimo quinto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I), valores das variáveis são independentemente conforme descrito acima no décimo oitavo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Em um décimo sexto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I), valores das variáveis são independentemente conforme descrito acima no décimo nono conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Em algumas modalidades, os compostos são representados pela Fórmula Estrutural (IA) ou (I), ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, onde R^1 é -H ou C_{1-6} alquila, e onde valores das variáveis restantes

são independentemente conforme descrito acima em qualquer um dos subconjuntos de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se em geral a compostos representados pela Fórmula Estrutura (VI), ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.



(VI).

Um primeiro subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural VI para os compostos da presente invenção é como segue:

Z^1 é -H, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -F, -Cl, -CN, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_6 alquila), -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_6 alquila) ou -CON(C_1-C_6 alquila)$_2$, onde cada um dos ditos grupos alquila (por exemplo, representados C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -CO_2(C_1-C_6 alquila), -CONH(C_1-C_6 alquila) e -CON(C_1-C_6 alquila)$_2$) é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Z^2 é -H, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila) ou -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, onde cada um dos ditos grupos alquila (por exemplo, representados por C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH(C_1-C_6 alquila) e -N(C_1-C_6 alquila)$_2$) é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Valores das variáveis restantes da Fórmula Estrutural VI, incluindo valores específicos, e condições são cada um e independentemente conforme descrito acima para o primeiro subconjunto de variáveis de Fórmu-

las Estruturais (IA) e (I).

Um segundo subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural VI para os compostos da invenção é como segue:

Z^1 é -H, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -F, -Cl, -CN, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_6 alquila), -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_6 alquila) ou -CON(C_1-C_6 alquila)$_2$, onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Z^2 é -H, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila) ou -N(C_1-C_6 alquila)$_2$;
onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

R^3 é -H, -Cl, -F, -Br, -CN, -CF_3, -O(C_1-C_4 alquila), -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$,

Valores das variáveis restantes da Fórmula Estrutural VI, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme descrito acima para o primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um terceiro subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural VI para os compostos da presente invenção é como segue:

Z^1 é -H, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -F, -Cl, -CN, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_6 alquila), -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_6 alquila) ou -CON(C_1-C_6 alquila)$_2$, onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Z^2 é -H, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila) ou -N(C_1-C_6 alquila)$_2$;

onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

R^3 é -H, -F, -Cl, -CF_3, -NH_2, -NH(CH_3) ou -N(CH_3)$_2$. Especificamente, R^3 é -H, -Cl ou -F. Especificamente, R^3 é Cl.

Valores das variáveis restantes da Fórmula Estrutural VI, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme descrito acima para o primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Em quarto subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural VI para os compostos da presente invenção, valores das variáveis para a Fórmula Estrutural VI, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Em um quinto subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural VI para os compostos da presente invenção, valores das variáveis para a Fórmula Estrutural VI, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro, segundo, terceiro ou quarto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I); e onde aplicável:

Contanto que se Q^2-R^5 for -OR^5 ou -NR'R^5, então o anel A seja substituído mais com um ou mais casos de J^A que não -H; e

contanto que se Q^3 for -C(O)-,então R^5 seja um grupo C_1-C_6 alifático substituído, um carbociclo C_3-C_8 opcionalmente substituído não-aromático; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído.

Em um sexto subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural VI

para os compostos da presente invenção, valores das variáveis para a Fórmula Estrutural VI, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no quinto subconjunto; e o grupo C_1-C_6 alifático, representado por R^5, quando Q^3 é -C(O)-, é substituído com um ou mais casos de J^{C1}, onde J^{C1} é independentemente selecionado de: um carbociclo C3-C8 não-aromático, opcionalmente substituído; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído; ~OR^b; ~SR^b; -$S(O)R^a$; ~SO_2R^a; ~NR^bR^c; ~$C(O)R^b$; ~$C(O)OR^b$; ~$OC(O)R^b$; ~$NRC(O)R^b$; ~$C(O)NR^bR^c$; ~$NRC(O)NR^bR^c$; ~$NRC(O)OR^b$; ~$OCONR^bR^c$; -$C(O)NRCO_2R^b$; -$NRC(O)NRCO_2R^b$; -$C(O)NR(OR^b)$; -$SO_2NR^cR^b$; -$NRSO_2R^b$; e -$NRSO_2NR^cR^b$; ou opcionalmente dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, e fundidos ao respectivo anel ao qual eles estão ligados.

Em um sétimo subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural VI para os compostos da presente invenção, valores das variáveis para a Fórmula Estrutural VI, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro, segundo, terceiro ou quarto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I); e onde aplicável:

contanto que se Y^1 for uma ligação, então R^5 é um grupo alifático C_1-C_6 substituído; um carbociclo C_3-C_8 opcionalmente substituído não-aromático; um grupo arila de 6-10 membros opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído; e

contanto que se Q^2 e Q^3 forem cada um e independentemente uma ligação, então R^5 seja um carbociclo C_3-C_8 opcionalmente substituído não-aromático; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente subs-

tituído.

Em um oitavo subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural VI para os compostos da presente invenção, valores das variáveis para a Fórmula Estrutural VI, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no sétimo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I); e

o grupo C_1-C_6 alifático representado por R^5, quando Y^1 é uma ligação, é substituído com um ou mais casos de J^{C1}, onde J^{C1} é independentemente selecionado de: um carbociclo C3-C8 não-aromático, opcionalmente substituído; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído; $^{\sim}OR^b$; $^{\sim}SR^b$; $-S(O)R^a$; $^{\sim}SO_2R^a$; $^{\sim}NR^bR^c$; $^{\sim}C(O)R^b$; $^{\sim}C(O)OR^b$; $^{\sim}OC(O)R^b$; $^{\sim}NRC(O)R^b$; $^{\sim}C(O)NR^bR^c$; $^{\sim}NRC(O)NR^bR^c$; $^{\sim}NRC(O)OR^b$; $^{\sim}OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; e $-NRSO_2NR^cR^b$; ou opcionalmente dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, e fundidos ao respectivo anel ao qual eles estão ligados.

Em um nono subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural VI para os compostos da presente invenção, valores das variáveis para a Fórmula Estrutural VI, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro, segundo, terceiro ou quarto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I); e onde aplicável:

contanto que se Q^2-R^5 for $-OR^5$ ou $-NR'R^5$, então o anel A é substituído mais com um ou mais casos de J^A que não -H;

contanto que se Q^3 for -C(O)-, então R^5 seja um grupo C1-C6 alifático substituído; um carbociclo C3-C8 opcionalmente substituído não-aromático; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou grupo heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído;

contanto que se Y^1 for uma ligação, então ^{5} é um grupo alifático C_1-C_6 substituído; um carbociclo C3-C8 opcionalmente substituído não-aromático; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído; e

contanto que se Q^2 e Q^3 forem cada um e independentemente uma ligação, então R^5 seja um carbociclo C3-C8 opcionalmente substituído não-aromático; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído.

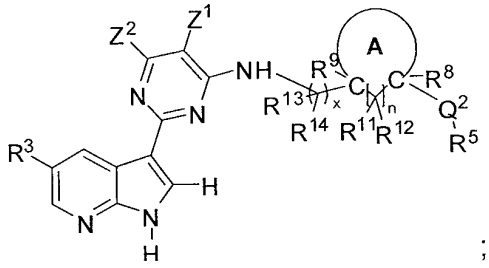
Em um décimo subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural VI para os compostos da presente invenção, valores das variáveis para a Fórmula Estrutural VI, incluindo valores específicos, e condições são cada a independentemente conforme acima descrito no nono subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I); e

quando Q^3 é -C(O)-, ou Y^1 é uma ligação, o grupo alifático C_1-C_6 representado por R^5 é substituído com um ou mais casos de J^{C1}, onde J^{C1} é independentemente selecionado de: um carbociclo C3-C8 não-aromático, opcionalmente substituído; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído; OR^b; SR^b; $-S(O)R^a$; SO_2R^a; NR^bR^c; $C(O)R^b$; $C(O)OR^b$; $OC(O)R^b$; $NRC(O)R^b$; $C(O)NR^bR^c$; $NRC(O)NR^bR^c$; $NRC(O)OR^b$; $OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; e $-NRSO_2NR^cR^b$; ou opcionalmente dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, e fundidos ao respectivo anel ao qual eles estão ligados.

Em um décimo primeiro subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural VI, valores das variáveis para a Fórmula Estrutural VI, incluindo

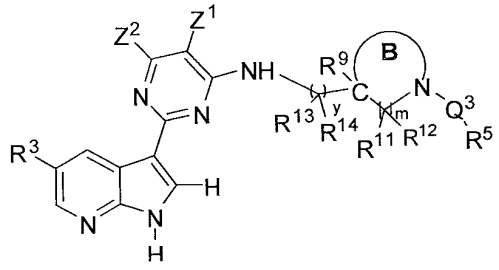
valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito no décimo terceiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se em geral a compostos representados por qualquer uma das Fórmulas Estruturais II, III, IV e V ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos:

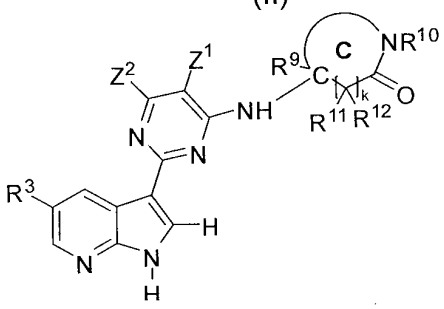


(II)

;

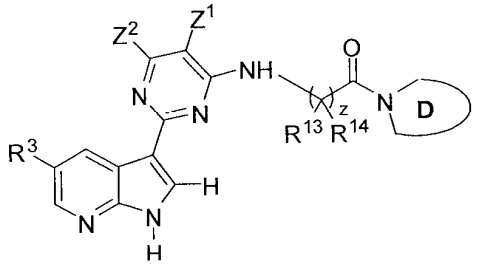


(III)



(IV)

e



(V),

Um primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II, III, IV e V para os compostos da invenção é como segue:

Cada Q^2 é independentemente $\tilde{O}$, $\tilde{S}$, $\tilde{NR'}$, $\tilde{C(O)}$, $\tilde{CO_2}$, $\tilde{OC(O)}$, $\tilde{C(O)NR'}$, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, $\tilde{NRC(O)}$, $\tilde{NRC(O)NR'}$, $\tilde{NRCO_2}$, $\tilde{OC(O)NR'}$, -S(O)-, $\tilde{SO_2}$ $\tilde{N(R)SO_2}$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2NR'-$ ou $-(CR^6R^7)_{\tilde{p}}Y^1$.

Cada Q^3 é independentemente $\tilde{C(O)}$, $\tilde{CO_2}$, $-C(O)NR'$, $\tilde{SO_2}$, $-SO_2NR'-$, -C(O)NRC(O)O- ou $-(CR^6R^7)_{\tilde{p}}Y^1$

Z^1 é -H, -F, -Cl, C_1-C_4 haloalquila (por exemplo, $-CF_3$), C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), ou -CN.

Z^2 é -H, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alquila) ou -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi,

oxo, C_1-C_4 alquila, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

R^3 é -H, -Cl, -F, -Br, -CN, -CF_3, -O(C_1-C_4 alquila), -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$. Especificamente, R^3 é -H, -F, -Cl, -CF_3, -NH_2, -NH(CH_3) ou -N(CH_3)$_2$. Especificamente, R^3 é -H, -C, ou -F. Especificamente, R^3 é -Cl.

Cada R e R' é independentemente -H ou C_1-C_6alquila.

As definições dos anéis A-D de fórmulas II-V, incluindo variáveis específicas, são cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I), onde cada um dos anéis A-D é independentemente um anel de 4-7 membros, opcionalmente substituído.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas Estruturais II-V, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um segundo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II, III, IV e V para os compostos da invenção é como segue:

Z^1 é -H, -F, -Cl, -CF_3, -CH_3, ou -CN.

Z^2 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais II-V, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V.

Um terceiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II, III, IV e V para os compostos da invenção é como segue:

Z^1 é -H, -F, ou -CN.

Z^2 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou

mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais II-V, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V.

Um quarto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II, III, IV e V para os compostos da invenção é como segue:

Z^1 é -H, -F ou -CN.

Z^2 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

R^3 é -H, -Cl ou -F.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais II-V, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V.

Um quinto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II, III, IV e V para os compostos da invenção é como segue:

Z^1 é -H, -F ou -CN.

Z^2 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

R^3 é -H, -Cl, -F, $-CF_3$,$-NH_2$, $-NH(CH_3)$ $-N(CH_3)_2$,

R^6 e R^7 são cada um independentemente -H ou $-CH_3$ ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel

ciclopropano.

Cada R^8 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$.

Cada R^9 é independentemente -H ou $-CH_3$.

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente -H ou $-CH_3$.

R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H ou $-CH_3$ ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais II-V, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V.

Um sexto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II, III, IV e V para os compostos da invenção é como segue:

Z^1 é -H, -F ou -CN.

Z^2 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 alquila, e C_1-C_4 alcóxi.

R^3 é -H, -Cl ou -F.

R^6 e R^7 são cada um independentemente -H ou -CH, ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano.

Cada R^8 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila, ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$.

Cada R^9 é independentemente -H ou $-CH_3$.

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente -H ou $-CH_3$.

R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H ou $-CH_3$ ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel

ciclopropano.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais II-V, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V.

Em um sétimo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V para os compostos da invenção, valores para variáveis, exceto para R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} e R^{14}, de Fórmulas Estruturais II-V, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro, segundo, terceiro ou quarto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

R^6 e R^7 são cada um independentemente -H ou -C_1-C_4 alquila ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano.

Cada R^8 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$.

Cada R^9 é independentemente -H ou -C_1-C_4 alquila.

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente -H ou -C_1-C_4 alquila.

R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H ou -C_1-C_4 alquila ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano

Em um oitavo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V para os compostos da invenção, valores para variáveis de Fórmulas Estruturais II-V, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Em um nono subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V para os compostos da invenção, valores para variáveis de Fórmulas Estruturais II-V, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme descrito acima para o primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto, sexto, sétimo ou oitavo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-

V; e onde aplicável:

contanto que se Q^2-R^5 for -OR^5 ou -$NR'R^5$, então o anel A seja substituído mais com um ou mais casos de J^A que não -H; e

contanto que se Q^3 for -C(O)-, então R^5 seja um grupo C_1-C_6 alifático substituído; um carbociclo C_3-C_8 opcionalmente substituído não-aromático; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído.

Em um décimo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V para os compostos da invenção, valores para variáveis de Fórmulas Estruturais II-V, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme descrito acima para o nono subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V; e onde aplicável:

quando Q^3 é -C(O)-, o grupo C_1-C_6 alifático representado por R^5 é substituído com um ou mais casos de J^{C1}, onde J^{C1} é independentemente selecionado de: um carbociclo C_3-C_8 não-aromático, opcionalmente substituído; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído; -OR^b; -SR^b; -$S(O)R^a$; -SO_2R^a; -NR^bR^c; -$C(O)R^b$; -$C(O)OR^b$; -$OC(O)R^b$; -$NRC(O)R^b$; -$C(O)NR^bR^c$; -$NRC(O)NR^bR^c$; -$NRC(O)OR^b$; -$OCONR^bR^c$; -$C(O)NRCO_2R^b$; -$NRC(O)NRCO_2R^b$; -$C(O)NR(OR^b)$; -$SO_2NR^cR^b$; -$NRSO_2R^b$; e -$NRSO_2NR^cR^b$; ou opcionalmente dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, e fundidos ao respectivo anel ao qual eles estão ligados.

Em um décimo primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V para os compostos da invenção, valores para variáveis de Fórmulas Estruturais II-V, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme descrito acima para o primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto, sexto, sétimo ou oitavo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V; e onde aplicável:

contanto que se Y^1 for uma ligação, então R^5 é um grupo C_1-C_6 alifático substituído; um carbociclo C_3-C_8 opcionalmente substituído não-aromático; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído; e

contanto que se Q^2 e Q^3 forem cada e independentemente uma ligação, então R^5 seja um carbociclo C_3-C_8 opcionalmente substituído não-aromático; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído.

Em um décimo segundo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V para os compostos da invenção, valores para variáveis de Fórmulas Estruturais II-V, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme descrito acima para o décimo primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V; e onde aplicável:

quando Y^1 é uma ligação, o grupo C_1-C_6 alifático representado por R^5 é substituído com um ou mais casos de J^{C1}, onde J^{C1} é independentemente selecionado de: um carbociclo C_3-C_8 não-aromático, opcionalmente substituído; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; e $-NRSO_2NR^cR^b$; ou opcionalmente dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, e fundidos ao respectivo anel ao qual eles estão ligados.

Em um décimo terceiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V para os compostos da invenção, valores para variáveis de

Fórmulas Estruturais II-V, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme descrito acima para o primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto, sexto, sétimo ou oitavo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V; e onde aplicável:

contanto que se Q^2-R^5 for -OR^5 ou -$NR'R^5$, então o anel A seja substituído mais com um ou mais casos de J^A que não -H;

contanto que se Q^3 for -C(O)-, então R^5 seja um grupo C_1-C_6 alifático substituído; um carbociclo C_3-C_8 opcionalmente substituído não-aromático; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído.

contanto que se Y^1 for uma ligação, então R^5 seja um grupo C_1-C_6 alifático substituído; um carbociclo C_3-C_8 opcionalmente substituído não-aromático; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído; e

contanto que se Q^2 e Q^3 forem cada e independentemente uma ligação, então R^5 seja um carbociclo C_3-C_8 opcionalmente substituído não-aromático; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído.

Em um décimo quarto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V para os compostos da invenção, valores para variáveis de Fórmulas Estruturais II-V, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme descrito acima para o décimo terceiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V; e onde aplicável:

quando Q^3 é -C(O)-, ou Y^1 é uma ligação, o grupo C_1-C_6 alifático representado por R^5 é substituído com um ou mais casos de J^{C1}, onde J^{C1} é independentemente selecionado de: um carbociclo C_3-C_8 não-aromático, opcionalmente substituído; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros,

opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; e $-NRSO_2NR^cR^b$; ou opcionalmente dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, e fundidos ao respectivo anel ao qual eles estão ligados.

Um décimo quinto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V é como segue:

Cada um de J^A e J^B é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo e Q^1-R^5; ou opcionalmente dois J^A e dois J^B, respectivamente, junto com o(s) átomo(s) ao(s) qual(ais) eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, e fundidos ao anel ao qual eles estão ligados.

Q^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$ ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$,

Q^2 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$ ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

Q^3 é independentemente uma ligação, -C(O)-, $-CO_2-$, -C(O)NR-, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, -C(O)NRC(O)O- ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$.

R^5 é: i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alifático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iii) um carbociclo não-aromático C_3-C_8, ou grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, cada um opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; ou iv) ou um

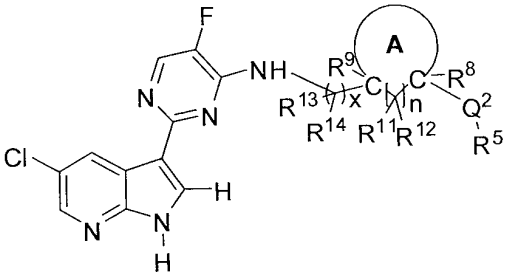
heterociclo não-aromático de 4-8 membros, ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, cada um opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{D1}.

Cada um de J^{C1} e J^{D1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$ e $-NRSO_2NR^cR^b$ou, opcionalmente, dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, e fundidos ao respectivo anel ao qual eles estão ligados.

O anel A é um carbociclo não-aromático C_3-C_8 opcionalmente e independentemente substituído mais com um ou mais casos de J^A.

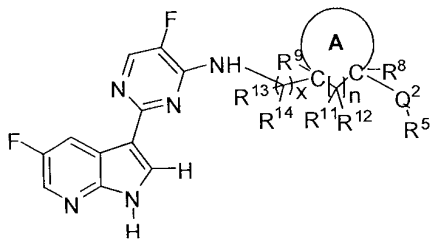
Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais II-V, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme descrito acima para o primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto, sexto, sétimo, oitavo, nono, décimo, décimo primeiro, décimo primeiro, décimo terceiro ou décimo quarto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se em geral a compostos de Fórmula Estrutural XI(A) ou XI(B), ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.



(XIA)

ou



(XIB)

Um primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B) para os compostos da invenção é como segue:

Cada Q^2 é independentemente -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, $-CO_2$-, -

OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -NRCO$_2$-, -OC(O)NR'-, -SO$_2$-, -N(R)SO$_2$-, -SO$_2$NR'- ou -(CR^{6}R^7)$_p$-Y^1-.

O Anel A é um anel carbocíclico não-aromático, de 5-7 membros, opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C$_1$-C$_6$ alquila, C$_2$-C$_6$ alquenila, -NH$_2$, -NH(C$_1$-C$_6$ alquila), -N(C$_1$-C$_6$ alquila)$_2$, -O(C$_1$-C$_6$ alquila), -C(O)NH$_2$, -C(O)NH(C$_1$-C$_6$ alquila), -C(O)N(C$_1$-C$_6$ alquila)$_2$, -C(O)(C$_1$-C$_6$-alquila), -OC(O)(C$_1$-C$_6$ alquila), -NHC(O)(C$_1$-C$_6$ alquila), -N(C$_1$-C$_6$ alquila)C(O)(C$_1$-C$_6$ alquila) e -CO$_2$R^b; onde cada um dos ditos grupos alquila e alquenila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C$_1$-C$_4$ alquila, -NH$_2$, -NH(C$_1$-C$_6$ alquila), -N(C$_1$-C$_6$ alquila)$_2$, -OCO(C$_1$-C$_4$ alquila), -CO(C$_1$-C$_4$ alquila), -CO$_2$H, -CO$_2$(C$_1$-C$_4$ alquila) e C$_1$-C$_4$ alcóxi. Especificamente, o anel A é um anel carbocíclico não-aromático, de 5-7 membros, opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C$_1$-C$_4$ alquila, -O(C$_1$-C$_4$ alquila), -NH$_2$, -NH(C$_1$-C$_4$ alquila), -N(C$_1$-C$_4$ alquila)$_2$, -C(O)(C$_1$-C$_4$ alquila), -CO$_2$H e -CO$_2$(C$_1$-C$_4$ alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C$_1$-C$_4$ alquila, -NH$_2$, -NH(C$_1$-C$_6$ alquila), -N(C$_1$-C$_6$ alquila)$_2$, -OCO(C$_1$-C$_4$ alquila), -CO(C$_1$-C$_4$ alquila), -CO$_2$H, -CO$_2$(C$_1$-C$_4$ alquila) e C$_1$-C$_4$ alcóxi. Especificamente, o anel A é um anel carbocíclico de 5-7 membros opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH$_2$, -NH(C$_1$-C$_2$ alquila), -NH(C$_1$-C$_2$ alquila)$_2$, C$_1$-C$_2$ alquila, C$_1$-C$_2$ haloalquila, C$_1$-C$_2$ hidroxialquila, C$_2$-C$_4$ alcoxialquila, C$_1$-C$_2$ alcóxi, C$_1$-C$_2$ hidroxialcóxi, C$_1$-C$_2$ haloalcóxi, C$_2$-C$_4$ alcoxialcóxi, -CO$_2$H e -CO$_2$(C$_1$-C$_4$ alquila).

R^6 e R^7 são cada um independentemente -H ou -CH$_3$ ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel

ciclopropano.

Cada R^8 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$,

Cada R^9 é independentemente -H ou $-CH_3$,

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente -H ou $-CH_3$.

R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H ou $-CH_3$ ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano.

Cada R e R' é independentemente -H ou C_1-C_6 alquila.

Contanto que se Q^2-R^5 for $-OR^5$ ou $-NR'R^5$, então o anel A seja substituído mais com um ou mais casos de J^A que não -H.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um segundo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B) para os compostos da invenção é como segue:

Valores de Anel A, Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} e R^{14}, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

A variável x é 0 ou 1 e a variável n é 0 ou 1,

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XI(A) ou XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

Um terceiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B) para os compostos da invenção é como segue:

Valores de Anel A, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x e n, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no segundo subconjunto de variáveis de Fórmulas

Estruturais XI(A) e XI(B).

Q^2 é -O-, -NR'-, -CO-, -CO_2-, -C(O)NR'-, -RC(O)-, -RC(O)NR-, -RCO_2-, -OCONR'-, -$NRSO_2$-,-SO_2NR'- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-. Especificamente, Q^2 é -O-, -NH-, -$N(CH_3)$-, -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NH-, -$C(O)N(CH_3)$-, -NHC(O)-, -$N(CH_3)C(O)$-, -NHC(O)NR'-, -$N(CH_3)C(O)NR'$-, -$NHCO_2$-, -$N(CH_3)CO_2$-, -OC(O)NR'-, -$NHSO_2$-, -$N(CH_3)SO_2$-, -SO_2NH-, -$SO_2N(CH_3)$- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um quarto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B) para os compostos da invenção é como segue:

Valores de Anel A, Q^2, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x e n, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no terceiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B)

R^5 é independentemente i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alifático (por exemplo, C_1-C_6-alquila ou Grupo C_2-C_6 alquenila) opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iii) um carbociclo C_3-C_8 não-aromático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iv) um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; v) ou um heterociclo não-aromático de 4-8 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1} ou vi) um anel heteroarila de 5-6 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1}.

Cada J^{C1} e J^{D1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a-, -SO_2R^a, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(O)OR^b, -OCONHR^c, -NHC(O)NHC(O)OR^b, -$N(CH_3)R^c$, -$N(CH_3)C(O)R^b$, -$C(O)N(CH_3)R^c$, -$N(CH_3)C(O)NHR^c$, -$N(CH_3)C(O)OR^b$, -OCO$N(CH_3)R^c$, -C(O)$NHCO_2R^b$, -C(O)$N(CH_3)CO_2R^b$, -$N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, -$NHSO_2R^b$, -SO_2NHR^b, -$SO_2N(CH_3)R^b$ e -$N(CH_3)SO_2R^b$.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XI(A) e

XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um quinto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B) para os compostos da invenção é como segue:

Valores de Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x e n, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no quarto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

O Anel A é opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila,-NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila, -CO_2H e -CO_2(C_1-C_4 alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em h halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

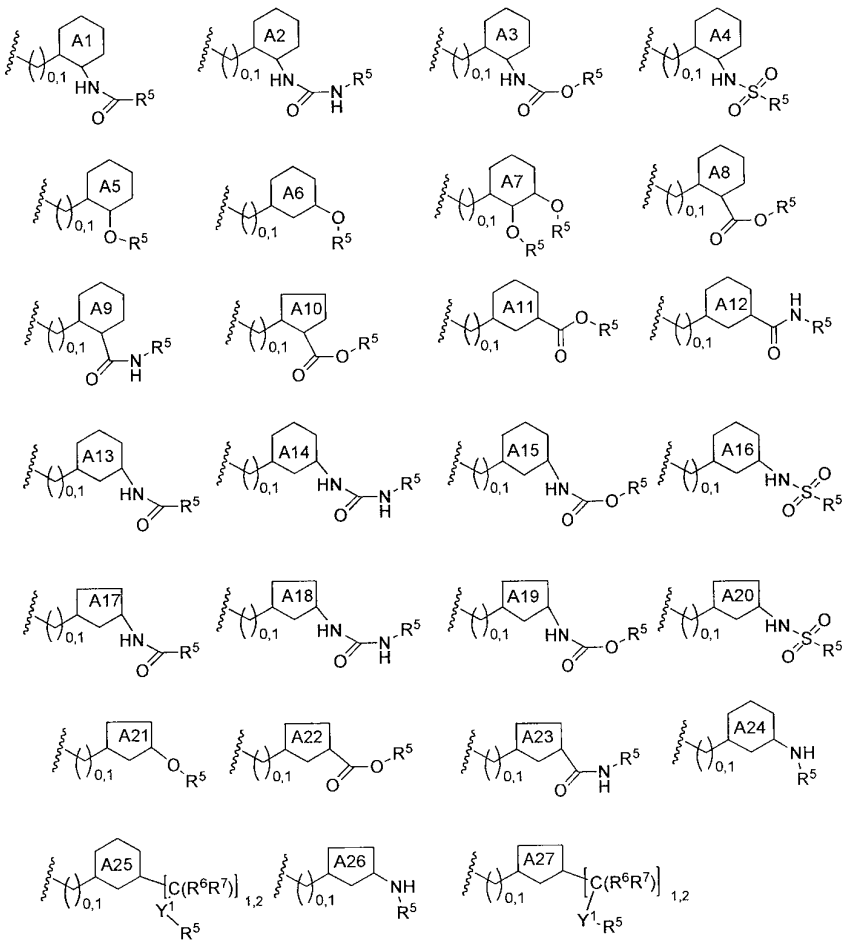
Contanto que se Q^2-R^5 for -OR^5 ou -NR'R^5, então o anel A é substituído mais com um ou mais casos de J^A que não -H.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um sexto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B) para os compostos da invenção é como segue:

Valores de Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x e n, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no quinto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

O grupo -[$(C)_{0\text{-}1}R^{13}R^{14}$]-anelA-$Q^2$-$R^5$ é independentemente selecionado de um dos mostrados abaixo



onde cada um dos anéis A1-A27 é independentemente e opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes. Especificamente, os anéis A5, A6, A21, A24 e A26 são cada um independentemente substituídos mais com um ou mais casos de substituintes que não -H. Substituintes adequados são conforme descrito acima para o anel A no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um sétimo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B) para os compostos da invenção é como segue:

Valores do grupo -[$CR^{13}R^{14}$]$_x$-anelA-Q^2-R^5, anel A, Q^2, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x e n, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no sexto sub-

conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

Cada R^5 é independentemente: i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alifático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -OC(O)(C_1-C_4 alquila), -C(O)O(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, Carbociclo C3-C8 não-aromático, fenila, heterociclo não-aromático de 4-8 membros, e heteroarila de 5-6 membros; ou iii) um carbociclo C_3-C_7 não-aromático, um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, um grupo fenila ou um anel heteroarila de 5-6 membros, cada um deles é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -OC(O)(C_1-C_4 alquila), -C(O)O(C_1-C_4 alquila) e -CO_2H; onde cada um dos ditos grupos alquila para os substituintes do grupo alifático, grupos carbociclo, heterociclo, fenila e heteroarila representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e onde cada um dos ditos carbociclo, fenila, heterociclo e heteroarila para os substituintes do grupo C_1-C_6 alifático representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

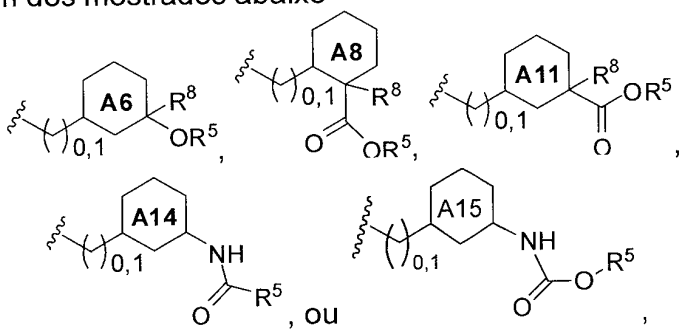
Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um oitavo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais

XI(A) e XI(B) para os compostos da invenção é como segue:

Valores de Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x e n, incluindo valores específicos, e condições são cada a independentemente conforme acima descrito no sétimo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

O grupo -[$(C)_{0-1}R^{13}R^{14}$]-anelA-Q^2-R^5 é independentemente selecionado de um dos mostrados abaixo



onde cada um dos anéis A6, A8, A11, A14 e A15 é opcionalmente e independentemente substituído mais. Substituintes adequados são conforme descrito acima para o anel A no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

Cada R^8 é independentemente halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um nono subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B) para os compostos da invenção é como segue:

Valores do grupo -[$CR^{13}R^{14}$]$_x$-anelA-Q^2-R^5, anelA, Q^2, R, R', R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x e n, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no oitavo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

Cada R^5 é independentemente: i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído; iii) um carbociclo não-aromático C_3-C_7, opcional-

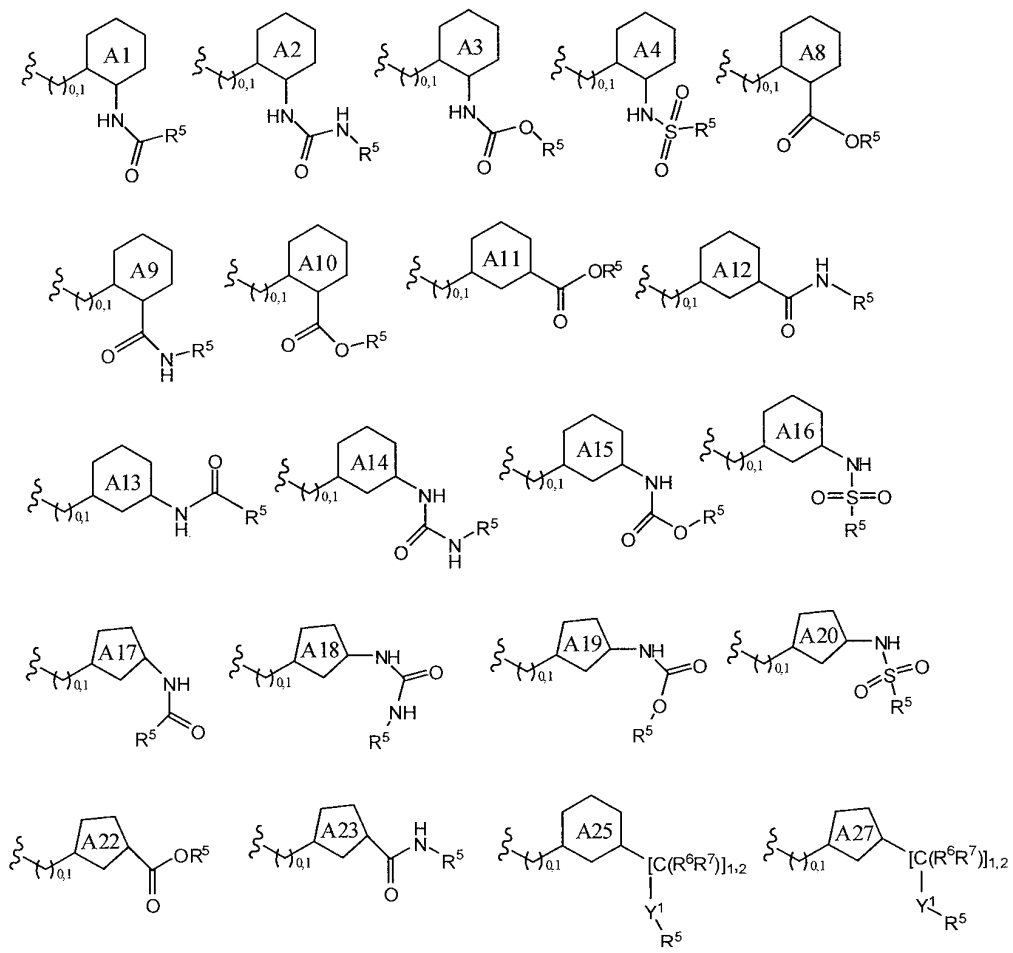
mente substituído; ou iv) um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído, onde o dito grupo alquila representado por R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila), C_1-C_4 alcóxi, carbociclo não-aromático C_3-C_7, opcionalmente substituído, e heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído. Cada um dos ditos carbociclos e heterociclos representados por R^5, e referidos para os substituintes do grupo C_1-C_6 representados por R^5, é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-O(C_1-C_4$ alquila), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ alquila), $-OC(O)(C_1-C_4$ alquila), $-C(O)O(C_1-C_4$ alquila) e $-CO_2H$, onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um décimo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B) para os compostos da invenção é como segue:

Valores de Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x e n, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no sétimo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

O grupo $-[(C)_{0-1}R^{13}R^{14}]$-anelA-Q^2-R^5 é independentemente selecionado de um dos mostrados abaixo:



onde cada um dos anéis A1-A4, A7-A20, A22, A23, A25 e A27 é independentemente e opcionalmente substituído mais. Substituintes adequados são conforme descrito acima para o anel A no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

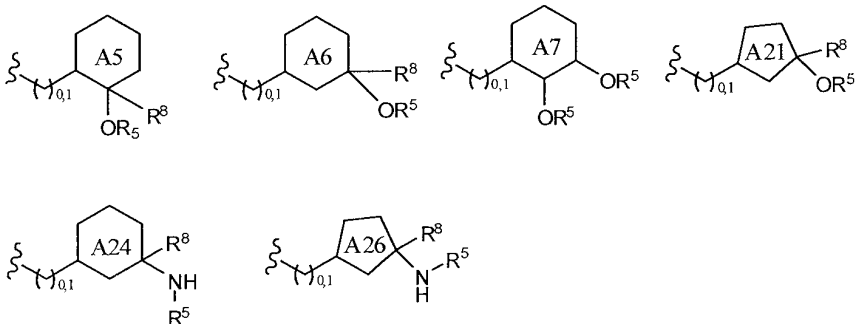
Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um décimo primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B) para os compostos da invenção é como segue:

Valores de Q^2, R, R', R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, x, e n, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no sétimo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

O grupo -[$(C)_{0-1}R^{13}R^{14}$]-anelA-Q^2-R^5 é independentemente sele-

cionado de um dos mostrados abaixo:



onde cada um dos anéis A5-A7, A21, A24 e A26 é independentemente e opcionalmente substituído mais. Substituintes adequados são conforme descrito acima para o anel A no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B).

Cada R^8 é independentemente halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Em um décimo segundo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B) para os compostos da invenção, valores das variáveis das Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Em um décimo terceiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B) para os compostos da invenção, valores das variáveis das Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto, sexto, sétimo, oitavo, nono, décimo ou décimo primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B); e onde aplicável:

contanto que se Y^1 for uma ligação, então R^5 seja um grupo C_1-C_6 alifático substituído; um carbociclo C_3-C_8 opcionalmente substituído não-

aromático; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído; e

contanto que se Q^2 for uma ligação, então R^5 seja um carbociclo C_3-C_8 opcionalmente substituído não-aromático; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído.

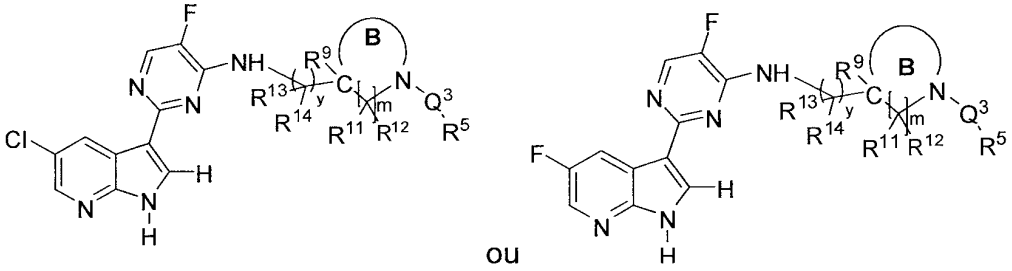
Em um décimo quarto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B) para os compostos da invenção, valores das variáveis das Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no décimo terceiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B); e onde aplicável:

quando Y^1 é uma ligação, o grupo C_1-C_6 alifático representado por R^5 é substituído com um ou mais casos de J^{C1}, onde J^{C1} é independentemente selecionado de: um carbociclo C_3-C_8 não-aromático, opcionalmente substituído; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; e $-NRSO_2NR^cR^b$; ou opcionalmente dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, e fundidos ao respectivo anel ao qual eles estão ligados.

Em um décimo quinto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B), valores das variáveis das Fórmulas Estruturais XI(A) e XI(B), incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito no décimo terceiro subconjunto de variáveis de Fórmulas

Estruturais (IA) e (I), no décimo primeiro subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural (VI) ou no décimo quinto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (II)-(V).

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se em geral a compostos de Fórmula Estrutural XII(A) ou XII(B), ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.



(XIIA) ou (XIIB),

Um primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B) para os compostos da invenção é como segue:

Cada Q^3 é independentemente -C(O)-, $-CO_2$-, -C(O)NR'-, $-SO_2$-, $-SO_2NR'$-, -C(O)NRC(O)O- ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1$-.

O Anel B é um anel heterocíclico, não-aromático, de 4-7 membros, opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -O(C_1-C_6 alquila), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C_1-C_6 alquila), -C(O)N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_6-alquila), -OC(O)(C_1-C_6 alquila), -NHC(O)(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)C(O)(C_1-C_6 alquila) e $-CO_2R^b$; onde cada um dos ditos grupos alquila e alquenila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, o Anel B é opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila),-NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), $-CO_2H$ e $-CO_2$(C_1-C_4 alquila), onde cada um dos ditos

grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, o anel B é opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 alquila), $-NH(C_1$-C_2 alquila$)_2$, C_1-C_2 alquila, C_1-C_2 haloalquila, C_1-C_2 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, C_1-C_2 alcóxi, C_1-C_2 hidroxialcóxi, C_1-C_2 haloalcóxi, C_2-C_4 alcoxialcóxi, $-CO_2H$ e $-CO_2(C_1$-C_4 alquila).

R^6 e R^7 são cada um independentemente -H ou $-CH_3$ ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano.

R^9 é -H ou $-CH_3$,

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente -H ou $-CH_3$.

R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H ou $-CH_3$ ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano.

Cada R e R' é independentemente -H ou C_1-C_6 alquila.

Contanto que se Q^3 for -C(O)-, então R^5 seja um grupo C_1-C_6 alifático substituído; um carbociclo C_3-C_8 opcionalmente substituído não-aromático; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído. Especificamente, o grupo C_1-C_6 alifático é substituído com um ou mais casos de J^{C1}, onde J^{C1} é independentemente selecionado de: um carbociclo C3-C8 não-aromático, opcionalmente substituído; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$;

-C(O)NR(OR^b); -SO$_2$NR^{c}R^b; -NRSO$_2$R^b; e -NRSO$_2$NR^{c}R^b; ou opcionalmente dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, e fundidos ao respectivo anel ao qual eles estão ligados.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um segundo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B) para os compostos da invenção é como segue:

Valores de Anel B, Q^3, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13} e R^{14}, incluindo valores específicos, e condições, são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B).

Variável y = 0 ou 1.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um terceiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B) é como segue:

Valores de Anel B, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} e y, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no segundo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B).

Q^3 é independentemente -C(O)-, -CO$_2$-, -C(O)NH-, -C(O)N(CH$_3$)-, -C(O)NHC(O)O-, -C(O)N(CH$_3$)C(O)O-, -SO$_2$-, -SO$_2$NH-, -SO$_2$N(CH$_3$)- ou -(CR^{6}R^7)$_p$-Y^1-.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de

Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um quarto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B) para os compostos da invenção é como segue:

Valores de Anel B, Q^3, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} e y, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no terceiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B).

R^5 é independentemente i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alifático (por exemplo, grupo C_1-C_6-alquila ou C_2-C_6-alquenila) opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iii) um carbociclo C_3-C_8 não-aromático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iv) um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; v) ou um heterociclo não-aromático de 4-8 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1} ou vi) um anel heteroarila de 5-6 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1}.

Cada um de J^{C1} e J^{D1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$, $-OCONHR^c$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$ e $-N(CH_3)SO_2R^b$.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um quinto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B) para os compostos da invenção é como segue:

Valores de Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} e y, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no quarto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estru-

turais XII(A) e XII(B).

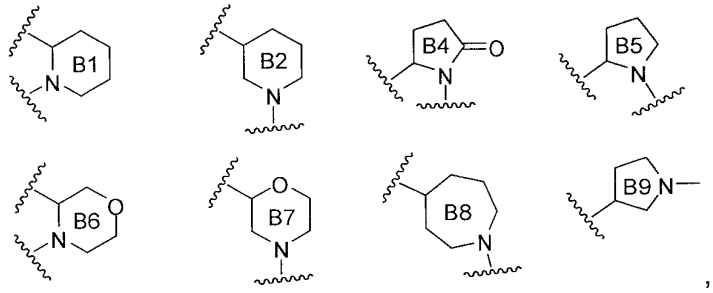
O anel B é opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -CO_2H e -CO_2(C_1-C_4 alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um sexto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B) para os compostos da invenção é como segue:

Valores de Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} e y, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no quinto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B).

O Anel B é independentemente selecionado de uma das estruturas mostradas abaixo:



,

onde cada um dos anéis B1, B2 e B4-B9 é opcionalmente e independentemente substituído. Substituintes adequados são independentemente conforme descrito acima para o anel B no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I). Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, e con-

dições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um sétimo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B) para os compostos da invenção é como segue:

Valores do anel B, Q^3, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} e y, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no sexto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B).

Cada R^5 é independentemente: i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alifático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -OC(O)(C_1-C_4 alquila), -C(O)O(C_1-C_4 alquila), $-CO_2H$, Carbociclo C_3-C_8 não-aromático, fenila, heterociclo não-aromático de 4-8 membros e heteroarila de 5-6 membros; ou iii) um carbociclo não-aromático C_3-C_7, um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, um grupo fenila ou um anel heteroarila de 5-6 membros, cada um deles é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -OC(O)(C_1-C_4 alquila), -C(O)O(C_1-C_4 alquila) e $-CO_2H$; onde cada um dos ditos grupos alquila para os substituintes do grupo alifático, grupos carbociclo, heterociclo, fenila e heteroarila representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e onde cada um dos ditos carbociclo, fenila, heterociclo e heteroarila para os substituintes do grupo C_1-C_6-alifáticos representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4

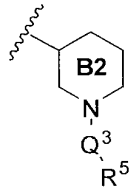
alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um oitavo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B) para os compostos da invenção é como segue:

Valores de Q^3, R, R', R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} e y, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no sétimo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B).

O grupo -[$C(R^{13}R^{14})]_x$-anelB-Q^2-R^5:



onde o anel B2 é opcionalmente e independentemente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_2 alquila), -$NH(C_1$-C_2 alquila$)_2$, C_1-C_2 alquila, C_1-C_2 haloalquila, C_1-C_2 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, C_1-C_2 alcóxi, C_1-C_2 hidroxialcóxi, C_1-C_2 haloalcóxi, C_2-C_4 alcoxialcóxi, -CO_2H e -CO_2(C_1-C_4 alquila).

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um nono subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B) para os compostos da invenção é como segue:

Valores de Anel B, Q^3, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} e y, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no oitavo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B).

Cada R^5 é independentemente: i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído; iii) um carbociclo não-aromático C_3-C_7, opcionalmente substituído; ou iv) um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído, onde o dito grupo alquila representado por R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila), C_1-C_4 alcóxi, carbociclo não-aromático C_3-C_7, opcionalmente substituído, e heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído. Cada um dos ditos carbociclos e heterociclos representados por R^5, e referidos para os substituintes do grupo C_1-C_6 alquila representados por R^5, é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-O(C_1$-C_4 alquila), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 alquila), $-OC(O)(C_1$-C_4 alquila), $-C(O)O(C_1$-C_4 alquila) e $-CO_2H$, onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Em um décimo conjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B) para os compostos da invenção, valores das variáveis das Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Em um décimo primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B) para os compostos da invenção, valores das vari-

áveis das Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto, sexto, sétimo, oitavo, nono, décimo ou décimo primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B); e onde aplicável:

contanto que se Y^1 for uma ligação, então R^5 seja um grupo C_1-C_6 alifático substituído; um carbociclo C_3-C_8 opcionalmente substituído não-aromático; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído; e

contanto que se Q^3 for uma ligação, então R^5 seja um carbociclo C_3-C_8 opcionalmente substituído não-aromático; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído.

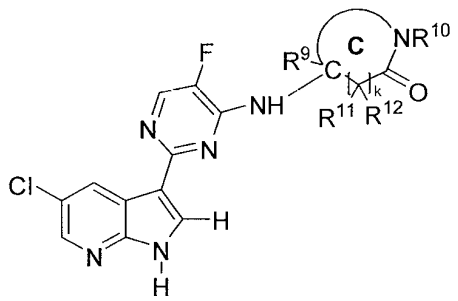
Em um décimo segundo subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B) para os compostos da invenção, valores das variáveis das Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no décimo primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B); e onde aplicável:

quando Y^1 é uma ligação, o grupo C_1-C_6 alifático representado por R^5 é substituído com um ou mais casos de J^{C1}, onde J^{C1} é independentemente selecionado de: um carbociclo C_3-C_8 não-aromático, opcionalmente substituído; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; um grupo heteroarila de 5-10 membros, opcionalmente substituído; $-OR^b$; $-SR^b$; $-S(O)R^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^bR^c$; $-C(O)R^b$; $-C(O)OR^b$; $-OC(O)R^b$; $-NRC(O)R^b$; $-C(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)NR^bR^c$; $-NRC(O)OR^b$; $-OCONR^bR^c$; $-C(O)NRCO_2R^b$; $-NRC(O)NRCO_2R^b$; $-C(O)NR(OR^b)$; $-SO_2NR^cR^b$; $-NRSO_2R^b$; e $-NRSO_2NR^cR^b$; ou opcionalmente dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente,

junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, e fundidos ao respectivo anel ao qual eles estão ligados.

Em um décimo terceiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B), valores das variáveis das Fórmulas Estruturais XII(A) e XII(B), incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito no décimo terceiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I), no décimo primeiro subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural VI ou no décimo quinto subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais II-V.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se em geral a compostos de Fórmula Estrutural XIII, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos:



(XIII).

Um primeiro subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIII para os compostos da invenção é como segue:

O anel C é um anel heterocíclico, não-aromático, de 5-7 membros, opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-alquila), $-OC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-NHC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$C(O)(C_1$-C_6 alquila) e $-CO_2R^b$; onde cada um dos ditos grupos alquila e alquenila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-

C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, o anel C é opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -CO_2H e -CO_2(C_1-C_4 alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, o anel C é opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, -NH_2, -NH(C_1-C_2 alquila), -NH(C_1-C_2 alquila)$_2$, C_1-C_2 alquila, C_1-C_2 haloalquila, C_1-C_2 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, C_1-C_2 alcóxi, C_1-C_2 hidroxialcóxi, C_1-C_2 haloalcóxi, C_2-C_4 alcoxialcóxi, -CO_2H e -CO_2(C_1-C_4 alquila).

R^6 e R^7 são cada um independentemente -H ou -CH_3 ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano.

R^9 é -H ou -CH_3.

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente -H ou -CH_3.

Cada R e R' é independentemente -H ou C_1-C_6 alquila.

Valores das variáveis restantes da Fórmula Estrutural XIII, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um segundo subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIII para os compostos da invenção é como segue:

Valores de Anel C, R, R', R^6, R^7, R^9, R^{11} e R^{12}, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIII.

R^{10} é -H ou C_1-C_6-alquila.

Valores das variáveis restantes da Fórmula Estrutural XIII, inclu-

indo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um terceiro subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIII para os compostos da invenção é como segue:

Valores de R, R', R^6, R^7, R^9, R^{10}, R^{11} e R^{12}, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito no segundo subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIII.

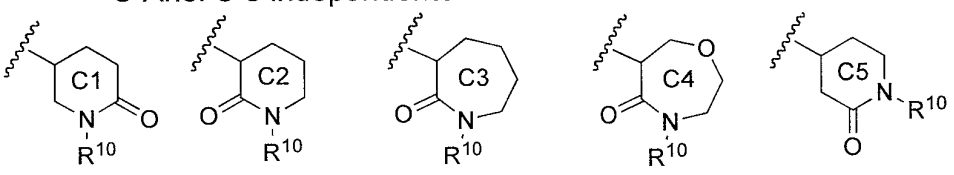
O anel C é um grupo heterocíclico, não-aromático, de 5-7 membros, opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -CO_2H e -CO_2(C_1-C_4 alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Valores das variáveis restantes da Fórmula Estrutural XIII, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um quarto subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIII para os compostos da invenção é como segue:

Valores de R, R', R^6, R^7, R^9, R^{10}, R^{11} e R^{12}, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito no terceiro subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIII.

O Anel C é independentemente selecionado de:



onde cada um dos anéis C1-C5 é opcionalmente e independen-

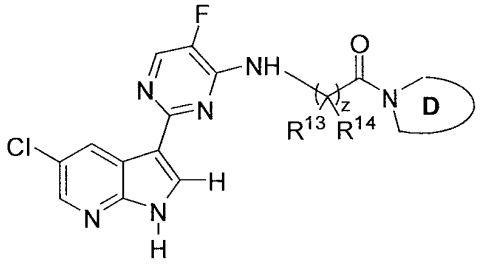
temente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -CO_2H e -CO_2(C_1-C_4 alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Especificamente, cada um dos anéis C1-C5 é opcionalmente e independentemente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, -NH_2, -NH(C_1-C_2 alquila), -NH(C_1-C_2 alquila)$_2$, C_1-C_2 alquila, C_1-C_2 haloalquila, C_1-C_2 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, C_1-C_2 alcóxi, C_1-C_2 hidroxialcóxi, C_1-C_2 haloalcóxi, C_2-C_4 alcoxialcóxi, -CO_2H e -CO_2(C_1-C_4 alquila).

Valores das variáveis restantes da Fórmula Estrutural XIII, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Em um quinto conjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIII para os compostos da invenção, valores das variáveis para a Fórmula Estrutural XIII, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se em geral a compostos representados pela Fórmula Estruturais XIV abaixo ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos:



(XIV).

Um primeiro subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIV para os compostos da invenção é como segue:

O Anel D é um anel heterocíclico, não-aromático, de 4-7 membros, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-alquila), $-OC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-NHC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$C(O)(C_1$-C_6 alquila) e $-CO_2R^b$; onde cada um dos ditos grupos alquila e alquenila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, o anel D é opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-O(C_1$-C_4 alquila), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$ e $-CO_2(C_1$-C_4 alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, o anel D é opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 alquila), $-NH(C_1$-C_2 alquila)$_2$, C_1-C_2 alquila, C_1-C_2 haloalquila, C_1-C_2 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, C_1-C_2 alcóxi, C_1-C_2 hidroxialcóxi, C_1-C_2 haloalcóxi, C_2-C_4 alcoxialcóxi, $-CO_2H$ e $-CO_2(C_1$-C_4 alquila).

R^6 e R^7 são cada um independentemente -H ou $-CH_3$ ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano.

R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H ou $-CH_3$ ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano.

Cada um de R e R' é independentemente -H ou C_1-C_6 alquila.

Valores das variáveis restantes da Fórmula Estrutural XIV, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um segundo subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIV para os compostos da invenção é como segue:

Valores para o anel D, R, R', R^6, R^7, R^{13} e R^{14}, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIV.

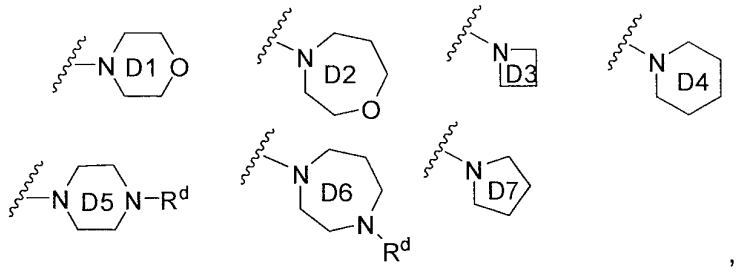
A Variável z é 1.

Todas as outras variáveis da Fórmula Estrutural XIV, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Um terceiro subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural IV para os compostos da invenção é como segue:

Valores para z, R, R', R^6, R^7, R^{13} e R^{14}, incluindo valores específicos, são cada e independentemente conforme acima descrito no segundo subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIV.

O anel D é independentemente selecionado do grupo consistindo em



,

onde cada um dos anéis D1-D7 é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente sele-

cionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -CO_2H e -CO_2(C_1-C_4 alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Especificamente, cada um dos anéis D1-D7 é opcionalmente e independentemente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_2 alquila), -NH(C_1-C_2 alquila)$_2$, C_1-C_2 alquila, C_1-C_2 haloalquila, C_1-C_2 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, C_1-C_2 alcóxi, C_1-C_2 hidroxialcóxi, C_1-C_2 haloalcóxi, C_2-C_4 alcoxialcóxi, -CO_2H e -CO_2(C_1-C_4 alquila).

Cada R^d é independentemente -H, C_1-C_6 alquila ou - C(O)(C_1-C_6 alquila), onde cada uma da dita porção alquila é opcionalmente e independentemente substituída com um ou mais grupos selecionados de halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Especificamente, cada R^d é independentemente -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente e independentemente substituída com um ou mais grupos selecionados de halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

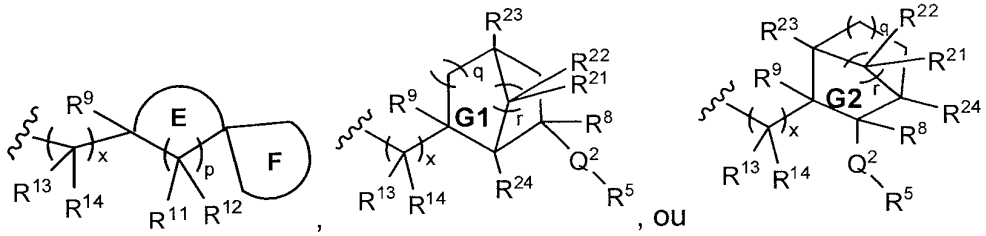
Valores das variáveis restantes da Fórmula Estrutural XIV, incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme acima descrito para o primeiro subconjunto de variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Em um quarto subconjunto de variáveis de Fórmula Estrutural XIV para os compostos da invenção, valores das variáveis para a Fórmula Estrutural XIV, incluindo valores específicos e condições, são cada e independentemente conforme acima descrito no primeiro subconjunto de variá-

veis de Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados pela Fórmula Estrutural (I), ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, onde cada uma das variáveis das fórmulas são independentemente conforme acima descrito; e onde

R^4 é:



, , ou .

O anel E é um carbociclo não-aromático C_4-C_8 opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A.

O anel F é um heterociclo não-aromático de 4-8 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}.

Cada um dos anéis G1 e G2 é independentemente um carbociclo em ponte não-aromático de 5-10 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^A.

Q^2 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2NR'-, -NRSO_2NR'- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-.

R^5 é: i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído; iii) um carbociclo não-aromático C_3-C_7, opcionalmente substituído; ou iv) um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído; ou opcionalmente, junto com R e o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, forma um heterociclo não-aromático opcionalmente substituído, de 5-7 membros. O grupo alquila representado por R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila), C_1-C_4 alcóxi, um carbociclo não-aromático C3-C7, opcionalmente substituído, e um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente

substituído; onde cada um dos ditos carbociclos e heterociclos representados por R^5, e referidos para os substituintes do grupo C_1-C_6 alquila representados por R^5, é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -OC(O)(C_1-C_4 alquila), -C(O)O(C_1-C_4 alquila) e -CO_2H, onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Cada um de R^8 e R^9 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$,

R^{11}, R^{12}, R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H, halogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi; ou opcionalmente, R^{13} e R^{14}, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropano, opcionalmente substituído com um ou mais casos de metila.

R^{21}, R^{22}, R^{23} e R^{24} são cada um independentemente -H, halogênio, -OH ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi.

p e q são cada um independentemente 0, 1 ou 2,

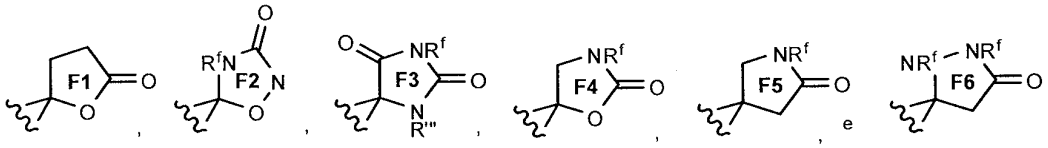
x é 0, 1 ou 2,

r é 1 ou 2,

Valores das variáveis restantes da Fórmula Estrutural I, incluindo

valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme descrito acima em qualquer um dos primeiro a décimo quinto conjuntos de variáveis de Fórmula Estrutural I.

Em ainda outra modalidade, os compostos representados pela Fórmula Estrutural (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos são independentemente conforme descrito acima no parágrafo anterior; e o anel F é selecionado de qualquer um dos anéis F1-F6:

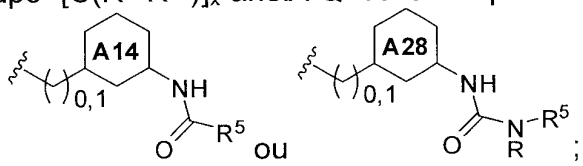


; cada um dos anéis F1-F6 é opcionalmente e independentemente substituído; e

cada R^f é independentemente -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente e independentemente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi.

Em ainda outra modalidade, os compostos representados pela Fórmula Estrutural (XIA) ou (XIB), ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, são conforme descrito acima; e

O grupo -[$C(R^{13}R^{14})$]$_x$-anelA-Q^2-R^5 é independentemente:



;

onde:

cada um dos anéis A14 e A28 é opcionalmente e independentemente substituído mais; e

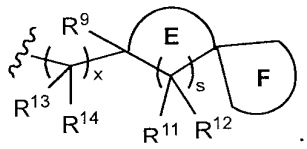
valores das variáveis restantes de Fórmulas estruturais (XIA) e (XIB), incluindo valores específicos, e condições são cada e independentemente conforme descrito acima em qualquer um dos primeiro a décimo primeiro conjuntos de variáveis de Fórmulas Estruturais (XIA) e (XIB).

Em ainda outra modalidade, os compostos representados pela

Fórmula estrutural (XIA) ou (XIB), ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, são independentemente conforme descrito acima no parágrafo anterior; e R^5 é um grupo C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído; um carbociclo não-aromático C_3-C_7, opcionalmente substituído; ou um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído; ou opcionalmente, junto com R e o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, forma um heterociclo não-aromático opcionalmente substituído, de 5-7 membros. Especificamente, R^5 é um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído; ou opcionalmente, junto com R e o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, forma um heterociclo não-aromático opcionalmente substituído, de 5-7 membros.

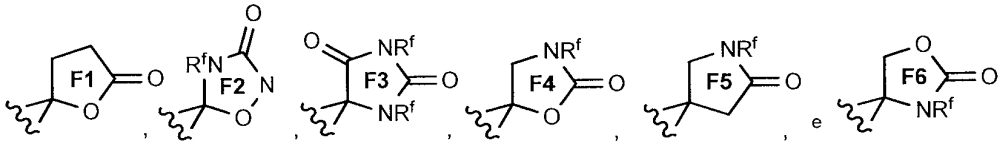
Em ainda outra modalidade, os compostos são representados pela Fórmula Estrutural (IA) ou (I), ou sais farmaceuticamente aceitáveis, onde:

R^4 é:

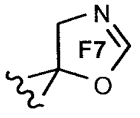


O anel E é um carbociclo naõ-aromático C_4-C_{10} opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A.

O anel F é um heterociclo não-aromático de 4-8 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}. Exemplos específicos de anel F incluem:



Exemplos adicionais incluem



cada um dos anéis F1-F7 é opcionalmente e independentemente substituído. Substituintes exemplares para o anel F (incluindo anéis F1-F7) incluem halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alcóxi e C_1-C_4 alquila opcionalmente substitu-

ído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e -O(C_1-C_4 alquila).

R^f é independentemente -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente e independentemente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi.

R^9 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_2-C_6 alcoxialquila, C_1-C_6 aminoalquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_1-C_6 carboxialquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi ou C_2-C_6 alcoxialcóxi.

R^{11}, R^{12}, R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H, halogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi.

Opcionalmente, R^{13} e R^{14}, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropano, opcionalmente substituído com um ou mais casos de metila.

s é 0, 1 ou 2,

x é 0, 1 ou 2,

As variáveis restantes são cada e independentemente conforme descrito acima em qualquer um dos conjuntos de variáveis para Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados pela Fórmula Estrutural (I) ou (IA), ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, onde:

O anel E é um carbociclo não-aromático C_4-C_8 opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A.

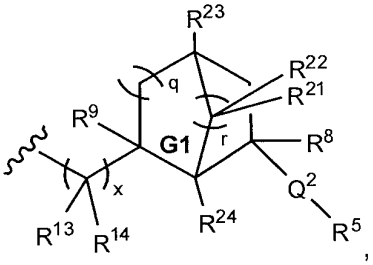
R^9 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4

alquila), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila) ou $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$,

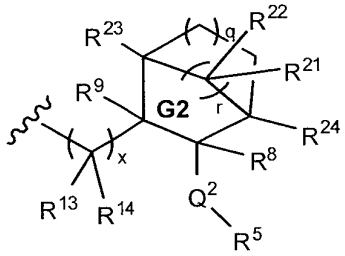
As outras variáveis são cada e independentemente conforme descrito no parágrafo anterior.

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados pela Fórmula Estrutural (IA) ou (I), ou sais farmaceuticamente aceitáveis, onde:

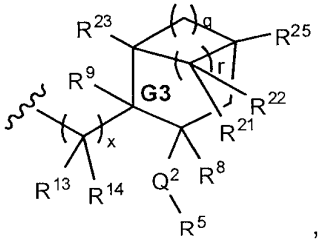
R^4 é:



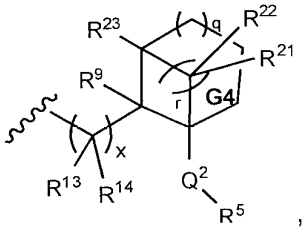
,



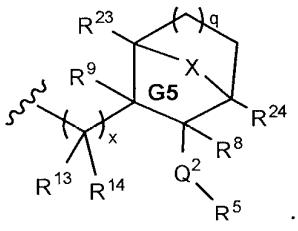
,



,



, ou



.

Cada um dos anéis G1-G4 é independentemente um anel em ponte não-aromático de 5-10 membros opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A.

O anel G5 é um anel em ponte não-aromático, de 5-10 membros, opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^B.

X é -O-, -S- ou $-NR^g$-.

R^8 e R^9 são cada um independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_2-C_6 alcoxialquila, C_1-C_6 aminoalquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_1-C_6 carboxialquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi ou C_2-C_6 alcoxialcóxi.

R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H, halogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi.

Opcionalmente, R^{13} e R^{14}, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropano, opcionalmente substituído com um ou mais casos de metila.

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} e R^{25} são cada um independentemente -H, halogênio, -OH, C_1-C_6 alcóxi ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi. Especificamente, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} e R^{25} são cada um independentemente -H, halogênio, -OH, C_1-C_6 alcóxi ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_6 alquila, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -O(C_1-C_6 alquila), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C_1-C_6 alquila), -C(O)N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_6-alquila), -OC(O)(C_1-C_6 alquila), -NHC(O)(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)C(O)(C_1-C_6 alquila).

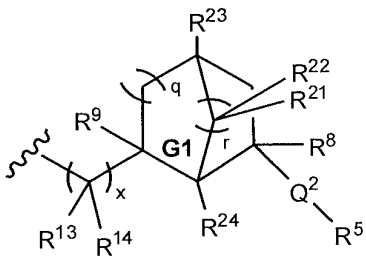
R^9 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi.

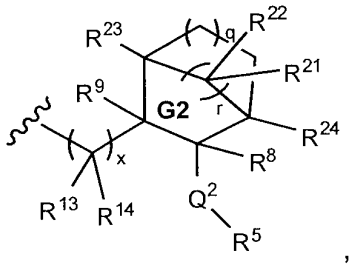
q é 0, 1 ou 2; x é 0, 1 ou 2; e r é 1 ou 2,

As variáveis restantes são cada e independentemente conforme acima descrito em qualquer conjunto de variáveis para as Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados pela Fórmula Estrutural (IA) ou (I), sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, onde:

R^4 é:



, ou


,

onde os anéis G1 e G2 são cada e independentemente um anel em ponte não-aromático, de 5-10 membros, opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A.

Cada um de R^8 e R^9 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$,

R^{21}, R^{22}, R^{23}, e R^{24} são cada um independentemente -H, halogênio, -OH, ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi.

Q^2 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2NR'-, -NRSO_2NR'- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-. Alternativamente Q^2 é independentemente -O-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -CO_2SO_2-, -$P(O)_2O$- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-. Alternativamente Q^2 é independentemente -O- ou -CO_2-.

Em algumas modalidades, os anéis E e G (incluindo G1-G5) são opcionalmente e independentemente substituídos mais com um ou mais casos de J^A (para carbociclo) ou J^B (para heterociclo), onde cada um de J^A e J^B é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, -NCO e Q^1-R^5, e onde:

Q^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2NR'-, -NRSO_2NR'- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-. e Y^1 é independentemente uma li-

gação, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2NR'-, -$NRSO_2$- ou -$NRSO_2NR'$-.

Alternativamente: Q^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2NR'-, -$NRSO_2NR'$- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-; e Y^1 é independentemente -O-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$- ou -OC(O)NR-.

Em ainda outra modalidade, Q^1 e Y^1 são cada um independentemente conforme descrito acima no parágrafo precedente, e:

R^5 é independentemente i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alifático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iii) um carbociclo C_3-C_8 não-aromático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iv) um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; v) ou um heterociclo não-aromático de 4-8 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1} ou vi) um anel heteroarila de 5-6 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1}; e

cada um de J^{C1} e J^{D1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO_2R^a, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(O)OR^b, -$OCONHR^c$, -NHC(O)NHC(O)OR^b, -N(CH_3)R^c, -N(CH_3)C(O)R^b , -C(O)N(CH_3)R^c, -N(CH_3)C(O)NHR^c, -N(CH_3)C(O)OR^b, -$OCON(CH_3)R^c$, -C(O)$NHCO_2R^b$, -C(O)N(CH_3)CO_2R^b, -N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b, -$NHSO_2R^b$, -SO_2NHR^b, -$SO_2N(CH_3)R^b$ e -N(CH_3)SO_2R^b.

Em algumas modalidades específicas, os compostos são representados pela Fórmula Estrutural (IA) ou (I), onde:

R^1 é -H.

R^2 é -H, -CH_3, -CH_2O ou -NH_2. Especificamente, R^2 é -H ou -CH_2OH.

R^3 é -H, -F, -Cl, C_{1-4} alquila ou C_{1-4} haloalquila. Alternativamente,

R^3 é -H, -F ou -Cl.

Z^1 é -H, -F ou -Cl.

Z^2 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e -O(C_1-C_4 alquila).

Z^3 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e -O(C_1-C_4 alquila).

R^5 é: i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído; iii) um carbociclo não-aromático C_3-C_7, opcionalmente substituído; iv) um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído; v))um grupo fenila opcionalmente substituído; vi) um anel heteroarila de 5-6 membros opcionalmente substituído; ou opcionalmente, junto com R e o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, forma um heterociclo não-aromático opcionalmente substituído, de 5-7 membros; e

o dito grupo alquila representado por R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila), C_1-C_4 alcóxi, -NRCO(C_1-C_4 alquila), -CONR(C_1-C_4 alquila), -NRCO_2(C_1-C_4 alquila), um carbociclo não-aromático C_3-C_7 opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, um heterociclo não-aromático de 4-7 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; e a fenila opcionalmente substituída com um ou mais casos de J^{E1}; e

onde cada um do dito carbociclo, heterociclo, fenila e heteroarila representado por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -OC(O)(C_1-C_4 alquila), -C(O)O(C_1-C_4 alquila) e -CO_2H, onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em ha-

logênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

As variáveis restantes, incluindo R^4 que inclui um anel espiro representado pelos anéis E e F, ou um anel em ponte representado pelos anéis G1-G5, são cada e independentemente conforme descrito em qualquer uma das quatro modalidades acima.

Em ainda outra modalidade, os compostos são apresentados pela Fórmula Estrutural (IA) ou (I), onde os valores das variáveis são cada e independentemente conforme descrito na modalidade acima, exceto:

Z^2 é -H;

Z^3 é -H;

R^5 é independentemente: i) -H ou ii) um grupo C_1-C_6-alquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-O(C_1-C_4$ alquila), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ alquila), $-OC(O)(C_1-C_4$ alquila), $-C(O)O(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, Carbociclo C_3-C_8 não-aromático, heterociclo não-aromático de 4-8 membros, fenila e heteroarila de 5-6 membros;

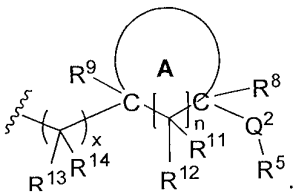
onde cada um dos ditos grupos alquila referidos nos substituintes do grupo C_1-C_6 alquila representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e

onde cada um dos ditos carbociclo, fenila, heterociclo e heteroarila referidos nos substituintes do grupo C_1-C_6 alquila representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Em ainda outra modalidade, cada um dos anéis E, G1-G5, é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_6 alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-alquila), $-OC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-NHC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$C(O)(C_1$-C_6 alquila) e $-CO_2R^b$; onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Especificamente, cada um dos anéis E, G1-G5, é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila), C_1-C_4 alcóxi e C_1-C_4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e $-O(C_1$-C_4 alquila).

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados pela Fórmula Estrutural (IA) ou (I), ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, onde:

R^4 é:



O anel A é um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros, não-aromático, ou o anel A e R^8 formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros, não-aromático, ou o anel A e R^9 formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros, não-aromático, ou o anel A e R^{11} formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros, não-aromático, onde cada um dos ditos carbociclos é independentemente e opcionalmente substi-

tuído com um ou mais casos de J^A e onde cada carbociclo é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^B.

R^1 é -H.

R^2 é -H, $-CH_3$, $-CH_2OH$ ou $-NH_2$. Especificamente, R^2 é -H ou $-CH_2OH$.

R^3 é -H, -F, -Cl, C_{1-4} alquila (por exemplo, $-CH_3$ ou $-C_2H_5$) ou C_{1-4} haloalquila (por exemplo, $-CF_3$).

Alternativamente, R^3 é -H, -F ou -Cl.

Z^1 é -H, -F ou -Cl.

Z^2 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e $-O(C_1$-C_4 alquila).

Z^3 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e $-O(C_1$-C_4 alquila).

Q^2 é independentemente -O-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O$-, $-P(O)_2O$-, $-CO_2SO_2$- ou $-(CR^6R^7)_p$-Y^1-.

Y^1 é -O-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-,-NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O$-, $-P(O)_2O$- ou $-CO_2SO_2$-.

R^5 é: i) -H; ii) um grupo C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído; iii) um carbociclo não-aromático C_3-C_7, opcionalmente substituído; iv) um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído; v))um grupo fenila opcionalmente substituído; vi) um anel heteroarila de 5-6 membros opcionalmente substituído; ou opcionalmente, junto com R e o átomo de nitrogênio ao qual ele é ligado, forma um heterociclo não-aromático opcionalmente substituído, de 5-7 membros; e

o dito grupo alquila representado por R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$,

-CO_2(C_1-C_4 alquila), C_1-C_4 alcóxi, -NRCO(C_1-C_4 alquila), -CONR(C_1-C_4 alquila), -NRCO_2(C_1-C_4 alquila), um carbociclo não-aromático C_3-C_7 opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, um heterociclo não-aromático de 4-7 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; e uma fenila opcionalmente substituída com um ou mais casos de J^{E1};

onde cada um dos ditos carbociclo, heterociclo, fenila e heteroarila representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -OC(O)(C_1-C_4 alquila), -C(O)O(C_1-C_4 alquila) e -CO_2H, onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Cada um de R^8 e R^9 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$,

R^{11}, R^{12}, R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H, halogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi e C_1-C_6 alcóxi.

Cada um de J^A e J^B é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_6 alquila, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -O(C_1-C_6 alquila), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alquila), -C(O)N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_6-alquila), -OC(O)(C_1-C_6 alquila), -NHC(O)(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)C(O)(C_1-C_6 alquila) e -CO_2R^b; onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H,

$-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

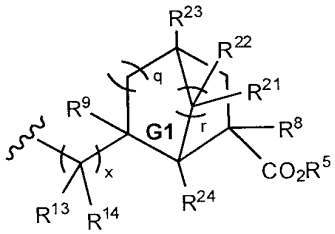
n é 0 ou 1.

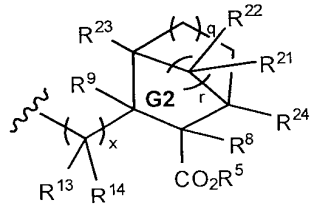
x é 0 ou 1.

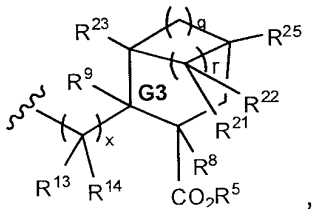
As variáveis restantes são cada e independentemente conforme descrito acima em qualquer conjunto de variáveis para Fórmulas Estruturais (IA) e (I).

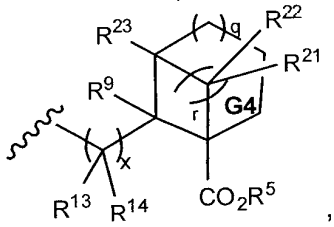
Em ainda outra modalidade, os compostos são representados pela Fórmula Estrutural (IA) ou (I), ou sais farmaceuticamente aceitáveis, onde:

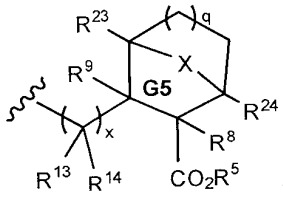
R^4 é:



,


,


,


, ou


.

Cada um dos anéis G1-G4 é independentemente um carbociclo em ponte não-aromático de 5-10 membros opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A e o anel G5 é um heterociclo em ponte não-aromático de 5-10 membros opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^B.

X é -O-, -S- ou $-NR^g-$.

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} e R^{25} são cada um independentemente -H, halogênio, -OH, C_1-C_6 alcóxi ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_6 alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquila$)_2$, $-O(C_1-C_6$ alquila), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ alquila), $-C(O)N(C_1-C_6$ alquila$)_2$, $-C(O)(C_1-C_6$-alquila), $-OC(O)(C_1-C_6$ alquila), $-NHC(O)(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquila$)C(O)(C_1-C_6$ alquila).

R^g é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou

mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi.

q é 0, 1 ou 2.

r é 1 ou 2.

As variáveis restantes são cada e independentemente conforme descrito acima no parágrafo acima.

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados pela Fórmula Estrutural (IA) ou (I), ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, onde as variáveis são cada e independentemente conforme descrito acima no parágrafo anterior exceto aqueles descritos abaixo:

R^1 é -H.

R^2 é -H.

R^3 é -H, -F, -Cl, C_{1-4} alquila ou C_{1-4} haloalquila. Alternativamente, R^3 é -H, -F ou -Cl.

Z^1 é -H, -F ou -Cl.

Z^2 é -H.

Z^3 é -H.

X é -O-.

R^5 é -H, uma C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída ou fenila opcionalmente substituída.

Cada R^8 é independentemente -H, halogênio, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila ou -O(C_1-C_4 alquila).

Cada um de R^9, R^{13} e R^{14} é independentemente -H ou C_1-C_4 alquila.

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} e R^{25} são cada um independentemente -H, halogênio, -OH, C_1-C_6 alcóxi ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, C_1-C_6 alquila e -O(C_1-C_6 alquila). Especificamente R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} e R^{25} são cada um independentemente -H, C_{1-6} alquila

ou C_{1-6} haloalquila.

Cada um dos anéis G1-G5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquila$)_2$, $-O(C_1-C_6$ alquila), C_1-C_4 alquila que é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi e C_1-C_4 alcóxi.

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados por qualquer uma das Fórmulas Estruturais I-VI (daqui em diante referência a Fórmulas Estruturais I-VI inclui Fórmulas Estruturais I, IA, II, III, IV, V, VI) e XI(A)-XIV (daqui em diante referência às Fórmulas Estruturais XI(A)-XIV inclui Fórmulas Estruturais XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII, e XIV), onde valores das variáveis nelas são independentemente conforme descrito acima em qualquer uma das modalidades para os compostos da invenção, exceto que R_3 é C_1-C_6 alquila, tal como metila ou etila.

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados por qualquer uma das Fórmulas Estruturais I-VI e XI(A)-XIV, onde os valores das variáveis nelas são independentemente conforme descrito acima em qualquer uma das modalidades para os compostos da invenção, exceto que x é 0.

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados por qualquer uma das Fórmulas Estruturais I, IA, II, VI, XI(A) e XI(B), onde valores das variáveis nas mesmas são independentemente conforme descrito acima em qualquer uma das modalidades para os compostos da invenção, exceto que o anel A está em ponte.

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados por qualquer uma das Fórmulas Estruturais I, IA, II, VI, XI(A) e XI(B), onde valores das variáveis nas mesmas são independentemente conforme descrito acima em qualquer uma das modalidades para os compostos da invenção, exceto que Q^2 é independentemente -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, -

SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, -NRSO_2NR-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -$P(O)_2$O-, -CO_2SO_2- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-; ou alternativamente, Q^2 é independentemente -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO_2-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, -NRSO_2NR-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -$P(O)_2$O-, -CO_2SO_2- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-.

Em ainda outra modalidade, os compostos são representados por qualquer uma das Fórmulas Estruturais I-VI e XI(A)-XIV, onde valores das variáveis nas mesmas são independentemente conforme descrito acima em qualquer uma das modalidades para os compostos da invenção, contanto que quando Q^2 for -O- ou -NR-, então o anel A seja substituído mais com J^A que não H; e contanto que se Q^3 for -C(O)-, então R^5 seja um grupo C_1-C_6 alifático substituído; um carbociclo não-aromático C_3-C_8 opcionalmente substituído; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído. Em uma modalidade específica, quando Q^2 é -O- ou -NR-, então o anel A é substituído mais com J^A que não -H na posição geminal para -Q^2R^5.

Em ainda outra modalidade, a presente invenção refere-se a qualquer um dos compostos mostrados nas FIGURAS 3-5 ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

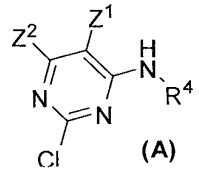
Em ainda outra modalidade, a presente invenção refere-se a qualquer um dos compostos mostrados na Figura 6 ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Em ainda outra modalidade, a presente invenção refere-se a qualquer um dos compostos mostrados na Figura 7 ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Em ainda outra modalidade, a presente invenção refere-se a qualquer um dos compostos mostrados na Figura 8 ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Em algumas modalidades, as variáveis das Fórmulas Estruturais I-VI e XI(A)-XIV são cada e independentemente conforme mostrado nos compostos das FIGURAS 3-8.

Cada e independentemente conforme descrito acima para os

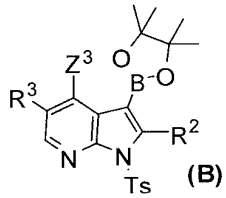
métodos da invenção, os compostos mencionados acima da invenção podem ser úteis como inibidores de replicação do vírus influenza em amostras biológicas ou em um paciente. Esses compostos podem ser também úteis na redução da quantidade de vírus influenza (título viral) em uma amostra biológica ou em um paciente. Eles podem ser também úteis para tratamentos terapêutico e profilático de infecções causadas pelos vírus influenza em uma amostra biológica ou em um paciente.

A presente invenção também provê métodos de preparação de um composto da invenção. Em uma modalidade, os métodos referem-se à preparação de compostos representados pela Fórmula Estrutural (IA) ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Os métodos compreendem uma etapa de reação do composto A:



(A)

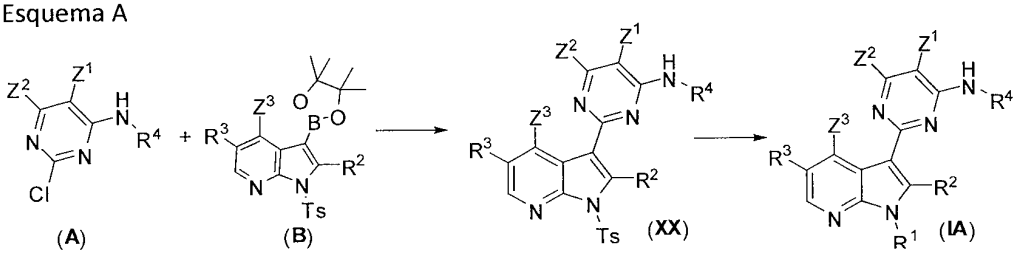
com composto B:



(B)

para formar um composto representado pela Fórmula Estrutural (XX), conforme mostrado no Esquema A abaixo:

Esquema A



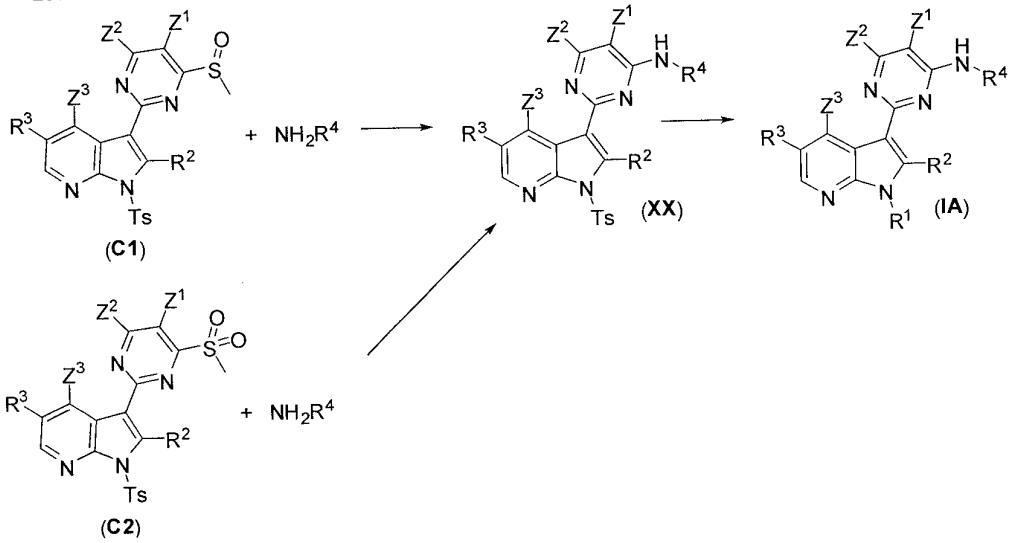
(A) (B) (XX) (IA)

As variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (XX) e compostos (A) e (B) são independentemente conforme definido em qualquer uma das modalidades descritas acima. Ts é tosila. Qualquer condição de reação adequada conhecida na técnica, por exemplo, no WO 2005/095400 e no WO 2007/084557 para o acoplamento de um dioxaborolano com uma cloro-

pirimidina pode ser empregada para a reação entre os compostos (A) e (B). Por exemplo, a reação entre os compostos (A) e (B) pode ser realizada na presença de $Pd(PF_3)_4$. Condições exemplares específicas são descritas na Exemplificação abaixo (por exemplo, Esquemas Gerais 5A, 6A, 7, 11, 14, 16, 31, 32, 33, 40, 44, 49, 51, 52, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 76).

Em outra modalidade, os métodos compreendem uma etapa de reação do composto C1 ou C2 com NH_2R^4 para formar um composto representado pela Fórmula Estrutural (XX), conforme mostrado no Esquema B abaixo:

Esquema B



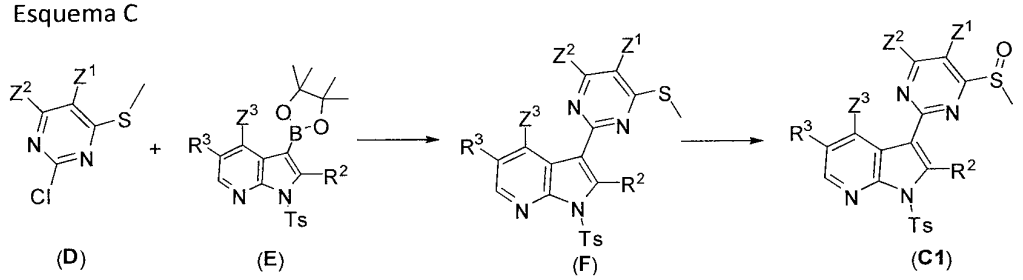
As variáveis de Fórmulas Estruturais (IA) e (XX), compostos (C1) e (C2) e R^4 de NH_2R^4 são independentemente conforme definido em qualquer uma das modalidades descritas acima. Ts é tosila. Qualquer condição de reação adequada conhecida na técnica, por exemplo, no WO 2005/095400 e no WO 2007/084557 para o acoplamento de uma amina com um grupo sulfinila pode ser empregada para a reação de compostos (C1) e (C2) com NH_2R^4. Condições exemplares específicas são descritas na Exemplificação abaixo (por exemplo, Esquemas Gerais 13,15, 19, 20, 23, 30, 39, 41, 42, 44, 45, 50, 53, 54, 65, 72, 73, 74 e 77).

Os métodos descritos acima com referência aos Esquemas A e B opcionalmente e independentemente compreendem ainda desproteção do grupo Ts dos compostos de Fórmula Estrutural (XX) para formar o composto

de Fórmula Estrutural (IA). Qualquer condição adequada para desproteção de um grupo Ts conhecido na técnica pode ser empregada na invenção. Condições exemplares específicas são descritas na Exemplificação abaixo. A detosilação pode gerar os compostos de Fórmula Estrutural (IA) onde R^1 é H. Se desejado, a posição R^1 pode ser alquilada por qualquer método adequado conhecido na técnica para formar os compostos da Fórmula Estrutural (IA) onde R^1 é C_1-C_6 alquila.

Os compostos (A), (B), (C1), (C2) e NH_2R^4 podem ser preparados através de qualquer método adequado conhecido na técnica. Métodos sintéticos exemplares específicos são descritos abaixo na Exemplificação abaixo. Por exemplo, o composto (C1) pode ser preparado conforme descrito no Esquema C: reação entre compostos (D) e (E), por exemplo, na presença de $Pd(PF_3)_4$ pode produzir composto (F). O composto (F) pode então ser oxidado sob condições adequadas, por exemplo, através de tratamento com ácido metacloroperbenzoico para formar composto (C). (Vide, por exemplo, detalhes experimentais descritos na Exemplificação para o Esquema Geral 44).

Esquema C



Definições e Terminologia Geral

Para propósitos da presente invenção, os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica de Elementos, versão CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75ª Ed. Ainda, princípios gerais de química orgânica são descritos em "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausolito: 1999, e "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. e March, J., John Wiley & Sons, Nova York: 2001, cujos conteúdos em sua totalidade são aqui incorporados a título de referência.

Conforme aqui descrito, os compostos da invenção podem ser

opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes, tal como ilustrado geralmente abaixo, ou conforme exemplificado por classes, subclasses e espécies da invenção particulares. Será compreendido que a expressão "opcionalmente substituído" é usada intercomutavelmente com a expressão "substituído ou não-substituído". Em geral, o termo "substituído", seja precedido do termo "opcionalmente" ou não, refere-se à substituição de um ou mais radicais hidrogênio em uma dada estrutura com o radical de um substituinte especificado. A menos que de outro modo indicado, um grupo opcionalmente substituído pode ter um substituinte em cada posição substituível do grupo. Quando mais de uma posição em uma dada estrutura pode ser substituída com mais de um substituinte selecionado de um grupo especificado, o substituinte pode ser igual ou diferente em cada posição. Quando o termo "opcionalmente substituído" precede uma lista, o dito termo refere-se a todos os grupos substituíveis subsequentes naquela lista. Se um radical ou estrutura substituinte não for identificado ou definido como "opcionalmente substituído", o radical ou estrutura substituinte é não-substituído. Por exemplo, se X for C_1-C_3 alquila ou fenila opcionalmente substituída; X pode ser C_1-C_3 alquila opcionalmente substituída ou fenila opcionalmente substituída. Da mesma maneira, se o termo "opcionalmente substituído" seguir uma lista, o dito termo também refere-se a todos os grupos substituíveis na lista anterior a menos que de outro modo indicado. Por exemplo, se X for C_1-C_3 alquila ou fenila onde X é opcionalmente e independentemente substituído por J^X, então ambas C_1-C_3 alquila e fenila podem ser opcionalmente substituídas por J^X. Como é aparente a uma pessoa tendo habilidade comum na técnica, grupos tais como H, halogênio, NO_2, CN, NH_2, OH ou OCF_3 não seriam grupos substituíveis.

A expressão "até", conforme aqui usado, refere-se a zero ou qualquer número inteiro que é igual ou menor do que o número seguindo a frase. Por exemplo, "até 3" significa qualquer um de 0, 1, 2 e 3. Conforme descrito aqui, uma faixa de número especificada de átomos inclui qualquer inteiro nela. Por exemplo, um grupo tendo de a partir de 1-4 átomos poderia ter 1, 2, 3 ou 4 átomos.

Seleção de substituintes e combinações de substituintes pretendidos pela presente invenção são aqueles que resultam na formação de compostos estáveis e quimicamente possíveis. O termo "estável", conforme aqui usado, refere-se a compostos que não são substancialmente alterados quando submetidos a condições para permitir sua produção, detecção e, especificamente, sua recuperação, purificação e uso para um ou mais dos propósitos revelados aqui. Em algumas modalidades, um composto estável ou quimicamente possível é um que não é substancialmente alterado quando mantido em uma temperatura de 40°C ou menos, na ausência de umidade ou outras condições quimicamente reativas, por pelo menos uma semana. Apenas aquelas escolhas e combinações de substituintes que resultam em uma estrutura estável são compreendidas. Tais escolhas e combinações serão aparentes àqueles versados comuns na técnica e podem ser determinadas sem experimentação indevida.

O termo "alifático" ou "grupo alifático", conforme aqui usado, significa uma cadeia hidrocarbono reta (isto é, não-ramificada) ou ramificada que é completamente saturada ou que contém uma ou mais unidades de insaturação mas é não-aromática. A menos que de outro modo especificado, grupos alifáticos contêm 1-20 átomos de carbono alifáticos. Em algumas modalidades, grupos alifáticos contêm 1-10 átomos de carbono alifáticos. Em outras modalidades, grupos alifáticos contêm 1-8 átomos de carbono alifáticos. Em ainda outras modalidades, grupos alifáticos contêm 1-6 átomos de carbono alifáticos, e em ainda outras modalidades, grupos alifáticos contêm 1-4 átomos de carbono alifáticos. Grupos alifáticos podem ser grupos alquila, alquenila ou alquinila substituídos ou não-substituídos, lineares ou ramificados. Exemplos específicos incluem, mas não estão limitados a, metila, etila, isopropila, n-propila, sec-butila, vinila, n-butenila, etinila e terc-butila e acetileno.

O termo "alquila" conforme aqui usado significa um hidrocarbono de cadeia reta ou ramificada. O termo "alquenila" conforme aqui usado significa um hidrocarbono de cadeia reta ou ramificada compreendendo uma ou mais ligações duplas. O termo "alquinila" conforme aqui usado significa um

hidrocarbono de cadeia reta ou ramificada compreendendo uma ou mais ligações triplas. Cada um de "alquila", "alquenila" ou "alquinila" conforme aqui usado pode ser opcionalmente substituído conforme mostrado abaixo. Em algumas modalidades, a "alquila" é C_1-C_6 alquila ou C_1-C_4 alquila. Em algumas modalidades, a "alquenila" é C_2-C_6 alquenila ou C_2-C_4 alquenila. Em algumas modalidades, a "alquinila" é C_2-C_6 alquinila ou C_2-C_4 alquinila.

O termo "cicloalifático" (ou "carbociclo" ou "carbociclila" ou "carbocíclico") refere-se a um carbono não-aromático contendo apenas sistema de anel que pode ser saturado ou contém uma ou mais unidades de insaturação, tendo três a quatorze átomos de carbono no anel. Em algumas modalidades, o número de átomos de carbono é 3 a 10. Em outras modalidades, o número de átomos de carbono é 4 a 7. Em ainda outra modalidade, o número de átomos de carbono é 5 ou 6. O termo inclui sistemas de anel monocíclico, bicíclico ou policíclico, fundido, espiro ou carbocíclico em ponte. O termo também inclui sistemas de anel policíclico onde o anel carbocíclico pode ser "fundido" a um ou mais anéis carbocíclicos ou heterocíclicos não-aromáticos ou um ou mais anéis aromáticos ou combinação dos mesmos, onde o radical ou ponto de ligação está no anel carbocíclico. Sistemas de anel bicíclico "fundido" compreendem dois anéis que compartilham dois átomos no anel adjacentes. Grupo bicíclico em ponte compreende dois anéis que compartilham três ou quatro átomos no anel adjacentes. Sistemas de anel bicíclico espiro compartilham um átomo no anel. Exemplos de grupos cicloalifáticos incluem, mas não estão limitados a, grupos cicloalquila e cicloalquenila. Exemplos específicos incluem, mas não estão limitados a, cicloexila, ciclopropenila e ciclobutila.

O termo "heterociclo" (ou "heterociclila" ou "heterocíclico" ou "heterociclo não-aromático") conforme aqui usado refere-se a um sistema de anel não-aromático que pode ser saturado ou contém uma ou mais unidades de insaturação, tendo três a quatorze átomos no anel onde um ou mais carbonos no anel são substituídos por um heteroátomo tal como N, S ou O e cada anel no sistema contém 3 a 7 membros. Em algumas modalidades, anéis heterocíclicos não-aromáticos compreendem até três heteroátomos

selecionados de N, S e O dentro do anel. Em outras modalidades, anéis heterocíclicos não-aromáticos compreendem até dois heteroátomos selecionados de N, S e O dentro do sistema de anel. Em ainda outras modalidades, anéis heterocíclicos não-aromáticos compreendem até dois heteroátomos selecionados de N e O dentro do sistema de anel. O termo inclui sistemas de anel heterocíclico monocíclico, bicíclico ou policíclico, fundido, espiro ou em ponte. O termo também inclui sistemas de anel policíclico onde o anel heterocíclico pode ser fundido a um ou mais anéis carbocíclicos ou heterocíclicos não-aromáticos ou um ou mais anéis aromáticos ou suas combinações, onde o radical ou ponto de ligação é no anel heterocíclico. Exemplos de heterocíclicos incluem, mas não estão limitados a, piperidinila, piperizinila, pirrolidinila, pirazolidinila, imidazolidinila, azepanila, diazepanila, triazepanila, azocanila, diazocanila, triazocanila, oxazolidinila, isoxazolidinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, oxazocanila, oxazepanila, tiazepanila, tiazocanila, benzimidazolonila, tetraidrofuranila, tetraidrofuranila, tetraidrotiofenila, tetraidrotiofenila, morfolino incluindo, por exemplo, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinila, 2-pirrolidinila, 3-pirrolidinila, 1-tetraidropiperazinila, 2-tetraidropiperazinila, 3-tetraidropiperazinila, 1-piperidinila, 2-piperidinila, 3-piperidinila, 1-pirazolinila, 3-pirazolinila, 4-pirazolinila, 5-pirazolinila, 1-piperidinila, 2-piperidinila, 3-piperidinila, 4-piperidinila, 2-tiazolidinila, 3-tiazolidinila, 4-tiazolidinila, 1-imidazolidinila, 2-imidazolidinila, 4-imidazolidinila, 5-imidazolidinila, indolinila, tetraidroquinolinila, tetraidroisoquinolinila, benzotiolanila, benzoditianila, 3-(1-alquil)-benzimidazol-2-onila e 1,3-diidro-imidazol-2-onila.

O termo "arila" (ou "anel arila" ou "grupo arila") usado sozinho ou como parte de uma porção maior como em "aralquila", "aralcóxi", "ariloxialquila" ou "heteroarila" refere-se a ambos os sistemas de anel aromático carbocíclico e heterocíclico. O termo "arila" pode ser usado intercomutavelmente com os termos "anel arila" e "grupo arila".

Grupos de "anel aromático carbocíclico" têm apenas átomos no anel carbono (tipicamente seis a quatorze) e incluem anéis aromáticos monocíclicos tal como fenila e sistemas de anel aromático policíclico fundido

onde dois ou mais anéis aromáticos carbocíclicos são fundidos uns aos outros. Exemplos incluem 1-naftila, 2-naftila, 1-antracila e 2-antracila. Também incluído no escopo do termo "anel aromático carbocíclico" ou "aromático carbocíclico", como é usado aqui, está um grupo onde um anel aromático é "fundido" a um ou mais anéis não-aromáticos (carbocíclico ou heterocíclico), tal como um indanila, ftalimidila, naftimidila, fenantridinila ou tetraidronaftila, onde o radical ou ponto de ligação é no anel aromático.

O termo "heteroarila", "heteroaromático", "anel heteroarila", "grupo heteroarila", "heterociclo aromático" ou "grupo heteroaromático", usado sozinho ou como parte de uma porção maior como em "heteroaralquila" ou heteroarilalcóxi", refere-se aos grupos do anel heteroaromático tendo cinco a quatorze membros, incluindo anéis heteroaromáticos monocíclicos e anéis aromáticos policíclicos onde um anel aromático monocíclico é fundido a um ou mais outros anéis aromáticos. Grupos heteroarila têm um ou mais heteroátomos no anel. Também incluído no escopo do termo "heteroarila", como é usado aqui, está um grupo onde um anel aromático é "fundido" a um ou mais anéis não-aromáticos (carbocíclico ou heterocíclico) onde o radical ou ponto de ligação é no anel aromático. Anel heteroaromático 6,5 bicíclico, conforme aqui usado, por exemplo, é um anel heteroaromático de seis membros fundido a um segundo anel de cinco membros, onde o radical ou ponto de ligação é no anel de seis membros. Exemplos de grupos heteroarila incluem piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, imidazolila, pirrolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiazolila, isotiazolila ou tiadiazolila incluindo, por exemplo, 2-furanila, 3-furanila, N-imidazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, 5-imidazolila, 3-isoxazolila, 4-isoxazolila, 5-isoxazolila, 2-oxadiazolila, 5-oxadiazolila, 2-oxazolila, 4-oxazolila, 5-oxazolila, 3-pirazolila, 4-pirazolila, 1-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-pirimidinila, 4-pirimidinila, 5-pirimidinila, 3-piridazinila, 2-tiazolila, 4-tiazolila, 5-tiazolila, 2-triazolila, 5-triazolila, tetrazolila, 2-tienila, 3-tienila, carbazolila, benzimidazolila, benzotienila, benzofuranila, indolila, benzotriazolila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzimidazolila, isoquinolinila, indolila, isoindolila, acridinila, benzisoxazolila,

isotiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, purinila, pirazinila, 1,3,5-triazinila, quinolinil (por exemplo, 2-quinolinila, 3-quinolinila, 4-quinolinil) e isoquinolinila (por exemplo, 1-isoquinolinila, 3-isoquinolinila ou 4-isoquinolinila).

Conforme aqui usado, "ciclo", "cíclico", "grupo cíclico" ou "porção cíclica" inclui sistemas de anel mono-, bi- e tri-cíclico incluindo cicloalifático, heterocicloalifático, arila carbocíclica ou heteroarila, cada um deles foi previamente definido.

Conforme aqui usado, um "sistema de anel bicíclico" inclui estruturas de 8-12 membros (por exemplo, 9, 10 ou 11) que formam dois anéis, onde os dois anéis têm pelo menos um átomo em comum (por exemplo, 2 átomos em comum). Sistemas de anel bicíclicos incluem bicicloalifáticos (por exemplo, bicicloalquila ou bicicloalquenila), bicicloeteroalifáticos, arilas carbocíclicas bicíclicas e heteroarilas bicíclicas.

Conforme aqui usado, um "sistema de anel bicíclico em ponte" refere-se a um sistema de anel heterocicloalifático bicíclico ou sistema de anel cicloalifático bicíclico onde os anéis estão em ponte. Exemplos de sistemas de anel bicíclico em ponte incluem, mas não estão limitados a, adamantanila, norbornanila, biciclo[3,2,1]octila, biciclo[2,2,2]octila, biciclo[3,3,1]nonila, biciclo[3,2,3]nonila, 2-oxa-biciclo[2,2,2]octila, 1-aza-biciclo[2,2,2]octila, 3-aza-biciclo[3,2,1]octila e 2,6-dioxa-triciclo[3,3,1,03,7]nonila. Um sistema de anel bicíclico em ponte pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes tais como alquila (incluindo carboxialquila, hidroxialquila e haloalquila tal como trifluormetila), alquenila, alquinila, cicloalquila, (cicloalquil)alquila, heterocicloalquila, (heterocicloalquil)alquila, arila carbocíclica, heteroarila, alcóxi, cicloalquilóxi, heterocicloalquilóxi, (aril)óxi carbocíclico, heteroarilóxi, aralquilóxi, heteroaralquilóxi, aroíla, heteroaroíla, nitro, carbóxi, alcoxicarbonila, alquilcarbonilóxi, aminocarbonila, alquilacarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, (aril)carbonilamino carbocíclico, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquila)carbonilamino, he-

teroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidróxi, acila, mercapto, alquilsulfanila, sulfóxi, ureia, tioureia, sulfamoíla, sulfamida, oxo ou carbamoíla.

Conforme aqui usado, "ponte" refere-se a uma ligação ou um átomo ou uma cadeia não-ramificada de átomos conectando duas partes diferentes de uma molécula. Os dois átomos que são conectados pela ponte (geralmente, mas não sempre, dois átomos de carbono terciário) são chamados "cabeças de ponte".

Conforme aqui usado, o termo "espiro" refere-se a sistemas de anel tendo um átomo (geralmente um carbono quaternário) como o único átomo comum entre dois anéis.

O termo "átomo no anel" é um átomo tal como C, N, O ou S que está no anel de um grupo aromático, grupo cicloalquila ou anel heterocíclico não-aromático.

Um "átomo de anel substituível" em um grupo aromático é um átomo de carbono ou nitrogênio no anel ligado a um átomo de hidrogênio. O hidrogênio pode ser opcionalmente substituído com um grupo substituinte adequado. Desta maneira, o termo "átomo no anel substituível" não inclui átomos de nitrogênio ou carbono no anel que são compartilhados quando dois anéis são fundidos. Ainda, "átomo no anel substituível" não inclui átomos de carbono ou nitrogênio no anel quando a estrutura mostra que eles já são ligados a uma porção outra que não hidrogênio.

O termo "heteroátomo" significa um ou mais de oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo ou silício (incluindo qualquer forma oxidada de nitrogênio, enxofre, fósforo ou silício; a forma quaternizada de qualquer nitrogênio básico ou; um nitrogênio substituível de um anel heterocíclico, por exemplo, N (como em 3,4-diidro-2H-pirrolila), NH (como em pirrolidinila) ou NR^+ (como em pirrolidinila N-substituída)).

Conforme aqui usado uma aralquila opcionalmente substituída pode ser substituída em ambas as porções alquila e arila. A menos que de outro modo indicado conforme aqui usado aralquila opcionalmente substituída é opcionalmente substituída na porção arila.

Em algumas modalidades, um grupo alifático ou heteroalifático, ou um anel heterocíclico não-aromático, pode conter um ou mais substituintes. Substituintes adequados no carbono saturado de um grupo alifático ou heteroalifático, ou de um anel heterocíclico não-aromático, são selecionados daqueles listados acima, por exemplo, nas definições de J^A, J^B, J^{C1}, J^{D1} e J^{E1}. Outros substituintes adequados incluem aqueles listados como adequados para o carbono insaturado de um grupo arila ou heteroarila carbocíclico e incluem ainda o que segue: =O, =S, =NNHR*, =NN(R*)$_2$, =NNHC(O)R*, =NNHCO$_2$(alquila), =NNHSO$_2$(alquila) ou =NR*, onde cada R* é independentemente selecionado de hidrogênio ou um alifático C_1-C_6 opcionalmente substituído. Substituintes opcionais no grupo alifático de R* são selecionados de NH_2, NH(C_{1-4} alifático), N(C_{1-4} alifático)$_2$, halogênio, C_{1-4} alifático, OH, O(C_{1-4} alifático), NO_2, CN, CO_2H, CO_2(C_{1-4} alifático), O(halo C_{1-4} alifático) ou halo(C_{1-4} alifático), onde cada um dos grupos alifáticos C_1-C_4 de R* acima é não-substituído.

Em algumas modalidades, substituintes opcionais no nitrogênio de um anel heterocíclico não-aromático incluem aqueles usados acima, por exemplo, nas definições de J^B, J^{D1} e J^{E1}. Outros substituintes adequados incluem -R^+, -N(R^+)$_2$, -C(O)R^+, -CO_2R^+, -C(O)C(O)R^+, -C(O)CH_2C(O)R^+, -SO_2R^+, -SO_2N(R^+)$_2$, -C(=S)N(R^+)$_2$, -C(=NH)-N(R^+)$_2$ ou -N$R^+SO_2R^+$; onde R^+ é hidrogênio, alifático C1-C6 opcionalmente substituído, fenila opcionalmente substituída, -O(Ph) opcionalmente substituído, -CH_2(Ph) opcionalmente substituído, -(CH_2)$_1$-2(P-h) opcionalmente substituído; -CH=CH(Ph) opcionalmente substituído; ou um anel heteroarila ou heterocíclico de 5-6 membros não-substituído tendo um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, ou duas ocorrências independentes de R^+, no mesmo substituinte ou substituintes diferentes, junto com o(s) átomo(s) ao(s) qual(ais) cada grupo R^+ é ligado, formam uma heterociclila de 5-8 membros, arila carbocíclica ou anel heteroarila ou um anel cicloalquila de 3-8 membros, onde o dito anel heteroarila ou heterociclila tem 1-3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Substituintes opcionais no grupo alifático ou anel fenila de R^+

são selecionados de NH_2, $NH(C_{1-4}$ alifático), $N(C_{1-4}$ alifático)$_2$, halogênio, C_{1-4} alifático, OH, $O(C_{1-4}$ alifático), NO_2, CN, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alifático), $O(halo\ C_{1-4}$ alifático) ou $halo(C_{1-4}$ alifático), onde cada um dos grupos C_1-C_4 alifáticos acima de R^+ é não-substituído.

Em algumas modalidades, um grupo arila (incluindo aralquila, aralcóxi, ariloxialquila e similar) ou heteroarila carbocíclico (incluindo heteroarila e heteroarilalcóxi similar) pode conter um ou mais substituintes. Substituintes adequados no átomo de carbono saturado de um grupo arila ou heteroarila carbocíclico são selecionados daqueles listados acima, por exemplo, nas definições de J^A, J^B, J^{C1}, J^{D1} e J^{E1}. Outros substituintes adequados incluem: halogênio; -R°; -OU°; -SR°; 1,2-metilenodióxi; 1,2-etilenodióxi; fenila (Ph) opcionalmente substituída com R°; -O(Ph) opcionalmente substituída com R°; $-(CH_2)_{1-2}$(Ph), opcionalmente substituída com R°; -CH=CH(Ph), opcionalmente substituída com R°; $-NO_2$; -CN; $-N(R°)_2$; $-NR°C(O)R°$; $-NR°C(S)R°$; $-NR°C(O)N(R°)_2$; $-NR°C(S)N(R°)_2$; $-NR°CO_2R°$; $-NR°NR°C(O)R°$; $-NR°NR°C(O)N(R°)_2$; $-NR°NR°CO_2R°$; $-C(O)C(O)R°$; $-C(O)CH_2C(O)R°$; $-CO_2R°$; -C(O)R°; -C(S)R°; $-C(O)N(R°)_2$; $-C(S)N(R°)_2$; $-OC(O)N(R°)_2$; -OC(O)R°; -C(O)N(OU°) R°; -C(NOR°) R°; $-S(O)_2R°$; $-S(O)_3R°$; $-SO_2N(R°)_2$; -S(O)R°; $-NR°SO_2N(R°)_2$; $-NR°SO_2R°$; -N(OU°)R°; -C(=NH)-$N(R°)_2$; ou $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R°$; onde cada ocorrência independente de R° é selecionada de hidrogênio, alifático C_1-C_6 opcionalmente substituído, um anel heteroarila ou heterocíclico de 5-6 membros não-substituído, fenila, -O(Ph) ou $-CH_2$(Ph) ou, duas ocorrências independentes de R°, no mesmo substituinte ou substituintes diferentes, junto com o(s) átomo(s) de carbono ao(s) qual(ais) cada grupo R° está ligado, formam uma heterociclila, arila carbocíclica ou anel heteroarila de 5-8 membros ou um anel cicloalquila de 3-8 membros, onde o dito anel heteroarila ou heterociclila tem 1-3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Substituintes opcionais no grupo alifático de R° são selecionados de NH_2, $NH(C_{1-4}$alifático), $N(C_{1-4}$alifático)$_2$, halogênio, C_{1-4}alifático, OH, $O(C_{1-4}$alifático), NO_2, CN, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$alifático), $O(haloC_{1-4}$ alifático), ou $haloC_{1-4}$alifático, CHO, $N(CO)(C_{1-4}$ alifático), $C(O)N(C_{1-4}$ alifático), onde cada um dos

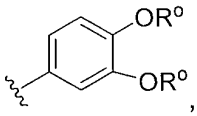
grupos alifáticos C_1-C_4 acima de R° é não-substituído.

Anéis heterocíclicos contendo nitrogênio não-aromáticos que são substituídos em um nitrogênio no anel e ligados ao restante da molécula em um átomo de carbono no anel são ditos ser N-substituídos. Por exemplo, um grupo N-alquil piperidinila é ligado ao restante da molécula em duas, três ou quatro posições do anel piperidinila e substituídos no nitrogênio do anel com um grupo alquila. Anéis heterocíclicos contendo nitrogênio não-aromáticos tal como pirazinila que são substituídos em um nitrogênio no anel e ligados ao restante da molécula em um segundo átomo de nitrogênio no anel são ditos ser N-heterociclos N-substituídos. Por exemplo, um grupo N' acil N-pirazinila é ligado ao restante da molécula em um átomo de nitrogênio no anel e substituído no segundo átomo de nitrogênio no anel com um grupo acila.

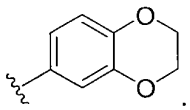
O termo "insaturado", conforme aqui usado, significa que uma porção tem uma ou mais unidades de insaturação.

Conforme detalhado acima, em algumas modalidades, duas ocorrências independentes de R° (ou R^+, ou qualquer outra variável similarmente definida aqui) podem ser tomadas junto com o(s) átomo(s) ao(s) qual(ais) cada variável está ligada para formar um anel heterociclila, aril carbocíclico ou heteroarila de 5-8 membros ou um anel cicloalquila de 3-8 membros. Anéis exemplares que são formados quando duas ocorrências independentes de R° (ou R^+, ou qualquer outra variável similarmente definida aqui) são tomadas junto com o(s) átomo(s) ao(s) qual(ais) cada variável está ligada incluem, mas não estão limitados ao que segue: a) duas ocorrências independentes de R° (ou R^+, ou qualquer outra variável similarmente definida aqui) que são ligadas ao mesmo átomo e são tomadas junto com este átomo para formar um anel, por exemplo, $N(R°)_2$, onde ambas as ocorrências de R° são tomadas junto com o átomo de nitrogênio para formar um grupo piperidin-1-ila, piperazin-1-ila ou morfolin-4-ila; e (b) duas ocorrências independentes de R° (ou R^+, ou qualquer outra variável similarmente definida aqui) que são ligadas a átomos diferentes e são tomadas juntas com ambos esses átomos para formar um anel, por exemplo, onde um grupo fenila é

substituído com duas ocorrências de OR°



essas duas ocorrências de Ro são tomadas junto com os átomos de oxigênio aos quais elas são ligadas para formar um anel contendo oxigênio de 6 membros:



Será compreendido que uma variedade de outros anéis pode ser formada quando duas ocorrências independentes de R° (ou R^+, ou qualquer outra variável similarmente definida aqui) são tomadas junto com o(s) átomo(s) aos quais cada variável é ligada e que os exemplos detalhados acima não pretendem ser limitantes.

Em algumas modalidades, uma cadeia alquila ou alifática pode ser opcionalmente interrompida com outro átomo ou grupo. Isto significa que uma unidade metileno da alquila ou cadeia alifática é opcionalmente substituída com o dito outro átomo ou grupo. Exemplos de tais átomos ou grupos incluiriam, mas não estão limitados àqueles listados nas definições de Q^1, Y^1, Q^2 e Q^3. Exemplos adicionais incluem -NR-, -O-, -S-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NR-, -C(=N-CN)-, -NRCO-, -NRC(O)O-, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, $-NRSO_2NR-$, -SO- ou $-SO_2-$, onde R é conforme acima definido.

Conforme aqui usado, um grupo "amino" refere-se a $-NR^XR^Y$ onde cada um de R^X e R^Y é independentemente -H, alifático C_1-C_6, um carbociclo não-aromático C_3-C_7, uma arila ou heteroarila carbocíclica de 5-6 membros ou um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, cada um deles sendo independentemente definido aqui e sendo opcionalmente substituído. Substituintes adequados para o carbociclo, arila carbocíclica, heteroarila e heterociclila são cada um independentemente halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila$)_2$, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila), -C(O)OH, $-C(O)O(C_1$-C_6 alquila), $-OC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-NHC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-NHC(O)O(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)NH(C_1$-C_6 alquila) e $-C(O)N(C_1$-C_6 al-

quila)$_2$, onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila) e -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Substituintes adequados para o C_1-C_6 alifático (incluindo C_1-C_6 alquila) incluem halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -O(C_1-C_6 alquila), -C(O)OH, -C(O)O(C_1-C_6 alquila), -OC(O)(C_1-C_6 alquila), -NHC(O)(C_1-C_6 alquila), -NHC(O)O(C_1-C_6 alquila), -C(O)NH(C_1-C_6 alquila), -C(O)N(C_1-C_6 alquila)$_2$, fenila, uma heteroarila de 5-6 membros, um heterociclo não-aromático de 5-6 membros e um carbociclo C_3-C_7, onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi, e onde cada um das ditas fenila, heteroarila, heterociclo e carbociclo é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes descritos acima para o carbociclo, arila carbocíclica, heteroarila e heterociclo representados por R^X e R^Y. Em algumas modalidades, cada um de R^X e R^Y é independentemente -H, um grupo C_1-C_6 alifático opcionalmente substituído ou um carbociclo não-aromático C_3-C_8 opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, cada um de R^X e R^Y é independentemente -H ou um grupo alifático C_1-C_6 opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, cada um de RX e RY é independentemente -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Exemplos de grupos amino incluem -NH_2, amino alifático, alquilamino, dialquilamino ou arilamino. Conforme aqui usado, um grupo "amino alifático" refere-se a -NR^XR^Y onde R^X é um grupo C_1-C_6 alifático opcionalmente substituído conforme descrito acima; e R^Y é -H ou um grupo C_1-C_6 alifático opcionalmente substituído conforme acima descrito. Conforme aqui usado, um grupo "alquilamino" refere-se a -

NHR^X onde R^X é um grupo C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído conforme descrito acima. Conforme aqui usado, um grupo "dialquilamino" refere-se a $-NR^XR^Y$ onde cada um de R^X e R^Y é independentemente um grupo C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído conforme descrito acima. Conforme aqui usado, um grupo "arilamino" refere-se a $-NR^XR^Y$ onde R^X é arila ou heteroarila carbocíclica, de 5-6 membros, e R^Y é -H ou arila ou heteroarila carbocíclica, de 5-6 membros, onde cada um dos ditos grupos arila e heteroarila carbocíclica é independentemente e opcionalmente substituído conforme descrito acima. Quando o termo "amino" não é o grupo terminal (por exemplo, alquilcarbonilamino), ele é representado por $-NR^X-$. R^X tem o mesmo significado que acima definido. Em uma modalidade, o grupo amino é $-NH_2$ ou um amino alifático. Em outra modalidade, o grupo amino é $-NH_2$, alquilamino ou dialquilamino. Em ainda outra modalidades, o grupo amino é $-NH_2$ ou um arilamino. Em ainda outra modalidade, o grupo amino é $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila) ou $-N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, onde cada um dos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Conforme aqui usado, um "amido" compreende ambos "aminocarbonila" e "carbonilamino". Esses termos quando usados sozinhos ou em ligação com outro grupo referem-se a um grupo amido tal como $N(R^XR^Y)$-C(O)- ou $R^YC(O)$-$N(R^X)$-quando usados terminalmente e $-C(O)$-$N(R^X)$- ou $-N(R^X)$-C(O)- quando usados internamente, onde R^X e R^Y são definidos acima. Exemplos de grupos amido incluem alquilamido (tal como alquilcarbonilamino ou alquilcarbonilamino ou alquilaminocarbonila), (heterocicloalifático)amido, (heteroaralquil)amido, (heteroaril)amido, (heterocicloalquil)alquilamido, arilamido, aralquilamido, (cicloalquil)alquilamido ou cicloalquilamido. Em algumas modalidades, o grupo amido é $-NHC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquil)$C(O)(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 alquila) ou $-C(O)NH(C_1$-C_6 alquila)$_2$, onde cada uma da dita alquila é opcionalmente e independentemente substituída com um ou mais substituintes selecionados

do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquila)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi. Em algumas modalidades, o grupo amido é $-NHC(O)(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquil)$C(O)(C_1-C_6$ alquila), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ alquila) ou $-C(O)NH(C_1-C_6$ alquila)$_2$, onde cada um dos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquila)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

Conforme aqui usado, um grupo "ureia" refere-se à estrutura $-NR^X-CO-NR^YR^Z$ e um grupo "tioureia" refere-se à estrutura $-NR^X-CS-NR^YR^Z$ quando usada terminalmente e $-NR^X-CO-NR^Y-$ ou $-NR^X-CS-NR^Y$ quando usada internamente, onde R^X, R^Y e R^Z são cada um independentemente conforme acima definido. Acetila e pivaloíla são exemplos de grupos acila.

Conforme usado aqui, um grupo "carbóxi" refere-se a $-COOH$, $-COOR^X$, $-OC(O)H$, $-OC(O)R^X$ quando usado como um grupo terminal; ou $-OC(O)-$ ou $-C(O)O-$ quando usado como um grupo interno, onde R^x é conforme acima definido.

O termo "hidroxila" ou "hidróxi" ou "porção álcool" refere-se a $-OH$.

Conforme aqui usado, uma "alcoxicarbonila", que é compreendida pelo termo carbóxi, usada sozinha ou em combinação com outro grupo refere-se a um grupo tal como (alquil-O)-C(O)-.

Conforme aqui usado, uma "carbonila" refere-se a $-C(O)-$.

Conforme aqui usado, um "oxo" refere-se a $=O$.

Conforme aqui usado, o termo "alcóxi" ou "alquiltio", conforme aqui usado, refere-se a um grupo alquila, conforme previamente definido, ligado à molécula através de um átomo de oxigênio ("alcóxi", por exemplo, -O-alquila) ou enxofre ("alquiltio", por exemplo, -S-alquila).

Conforme aqui usado, os termos "halogênio", "halo" e "hal" significam F, Cl, Br ou I.

Conforme aqui usado, o termo "ciano" ou "nitrila" refere-se a -CN ou -C≡N.

Os termos "alcoxialquila", "alcoxialquenila", "alcoxialifático" e "alcoxialcóxi" significam alquila, alquenila, alifático ou alcóxi, conforme for o caso, substituído com um ou mais grupos alcóxi.

Os termos "haloalquila", "haloalquenila", "haloalifático" e "haloalcóxi" significam alquila, alquenila, alifático ou alcóxi, conforme for o caso, substituído com um ou mais átomos de halogênio. Este termo inclui grupos alquila perfluorados, tais como $-CF_3$ e $-CF_2CF_3$.

Os termos "cianoalquila", "cianoalquenila", "cianoalifático" e "cianoalcóxi" significam alquila, alquenila, alifático ou alcóxi, conforme for o caso, substituído com um ou mais grupos ciano. Em algumas modalidades, a cianoalquila é (NC)-alquila-.

Os termos "aminoalquila", "aminoalquenila", "aminoalifático" e "aminoalcóxi" significam alquila, alquenila, alifático ou alcóxi, conforme for o caso, substituído com um ou mais grupos amino, onde o grupo amino é conforme acima definido. Em algumas modalidades, o aminoalifático é um grupo alifático C_1-C_6 substituído com um ou mais grupos $-NH_2$. Em algumas modalidades, a aminoalquila refere-se à estrutura $(R^XR^Y)N$-alquila-, onde cada um de R^X e R^Y é independentemente conforme acima definido. Em algumas modalidades específicas, a aminoalquila é C_1-C_6 alquila substituída com um ou mais grupos $-NH_2$. Em algumas modalidades específicas, a aminoalquenila é C_1-C_6 alquenila substituída com um ou mais grupos $-NH_2$. Em algumas modalidades, o aminoalcóxi é $-O(C_1$-$C_6)$alquila onde o grupo alquila é substituído com um ou mais grupos $-NH_2$.

Os termos "hidroxialquila", "hidroxialifático" e "hidroxialcóxi" significam alquila, alifático ou alcóxi, conforme for o caso, substituído com um ou mais grupos -OH.

Os termos "alcoxialquila", "alcoxialifático" e "alcoxialcóxi" significam alquila, alifático ou alcóxi, conforme for o caso, substituído com um ou mais grupos alcóxi. Por exemplo, uma "alcoxialquila" refere-se a um grupo alquila tal como (alquil-O)-alquila, onde alquila é conforme acima definido.

O termo "carboxialquila" significa alquila substituída com um ou mais grupos carbono, onde alquila e carbóxi são conforme acima definido.

Em algumas modalidades, cada um dos grupos amino referidos nas descrições para as variáveis de Fórmulas Estruturais I-VI e XI(A)-XIV (por exemplo, R^6, R^7, J^{E1}, R, R', R'', R*, R^a, R^b e R^c) acima é independentemente $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alquila), $-NH(C_3-C_6$ carbociclo), $-N(C_1-C_6$ alquila$)_2$ ou $-N(C_1-C_6$ alquil$)(C_3-C_6$ carbociclo), onde os ditos grupos alquila e carbociclo são cada um opcionalmente e independentemente substituídos com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi; cada um dos grupos carbóxi referidos nas descrições para as variáveis das Fórmulas Estruturais I-VI e XI(A)-XIV (por exemplo, R^6, R^7, J^{E1}, R, R', R'', R*, R^a, R^b e R^c) acima é independentemente $-C(O)O(C_1-C_6$ alquila), $-OC(O)(C_1-C_6$ alquila), $-C(O)O(C_3-C_6$ carbociclo), $-OC(O)(C_3-C_6$ carbociclo) ou $-CO_2H$, onde os ditos grupos alquila e carbociclo são cada um opcionalmente e independentemente substituídos com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi; cada um dos grupos amino referidos nas descrições para as variáveis das Fórmulas Estruturais I-VI e XI(A)-XIV (por exemplo, R^6, R^7, J^{E1}, R, R', R'', R*, R^a, R^b e R^c) acima é independentemente $-NHC(O)(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquil$)C(O)(C_1-C_6$ alquila), $-C(O)NH(C_1-C_6$ alquila), $-C(O)N(C_1-C_6$ alquila$)_2$, $-NHC(O)(C_3-C_6$ carbociclo), $-N(C_1-C_6$ alquil$)C(O)(C_3-C_6$ carbociclo), $-C(O)NH(C_3-C_6$ carbociclo), $-C(O)N(C_1-C_6$ alquil$)(C_3-C_6$ carbociclo) ou $-C(O)NH_2$, onde os ditos grupos alquila e carbociclo são cada um opcionalmente e independentemente substituídos com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi; cada um dos grupos aminoalquila referidos nas descrições para as variáveis das

Fórmulas Estruturais I-VI e XI(A)-XIV (por exemplo, R^8, R^9 e R") acima é independentemente um grupo C_1-C_6 alquila substituído com um ou mais grupos amino independentemente selecionados do grupo consistindo em $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila) e $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$; e cada um dos grupos aminoalcóxi referidos nas descrições para as variáveis das Fórmulas Estruturais I-VI e XI(A)-XIV (por exemplo, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R, R' e R") acima é independentemente um grupo $-O(C_1$-C_6 alquila) onde o grupo alquila é substituído com um ou mais grupos amino independentemente selecionados do grupo consistindo em $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila) e $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$.

Em algumas modalidades, cada um dos grupos amino referidos nas descrições das variáveis das Fórmulas Estruturais I-VI e XI(A)-XIV (por exemplo, R^6, R^7, J^{E1}, R, R', R", R*, R^a, R^b e R^c) acima é independentemente $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila) ou $-N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, onde os ditos grupos alquila são cada um opcionalmente e independentemente substituídos com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila), e C_1-C_4 alcóxi; cada um dos grupos carbóxi referidos nas descrições para as variáveis das Fórmulas Estruturais I-VI e XI(A)-XIV (por exemplo, R^6, R^7, J^{E1}, R, R', R", R*, R^a, R^b e R^c) acima é independentemente $-C(O)O(C_1$-C_6 alquila), $-OC(O)(C_1$-C_6 alquila) ou $-CO_2H$, onde os ditos grupos alquilas são cada um opcionalmente e independentemente substituídos com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; cada um dos grupos amino referidos nas descrições para as variáveis das Fórmulas Estruturais I-VI e XI(A)-XIV (por exemplo, R^6, R^7, J^{E1}, R, R', R", R*, R^a, R^b e R^c) acima é independentemente $-NHC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquil)$C(O)(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)NH(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)N(C_1$-C_6 alquila)$_2$ ou $-C(O)NH_2$, onde os ditos grupos alquilas são cada um opcionalmente e independentemente substituídos com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi,

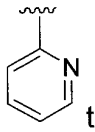
oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi; cada um dos grupos aminoalquila referidos nas descrições para as variáveis de Fórmulas Estruturais I-VI e XI(A)-XIV (por exemplo, R^8, R^9, e R") acima é independentemente um grupo C_1-C_6 alquila substituído com um ou mais grupos amino independentemente selecionados do grupo consistindo em $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila) e $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$; e cada um dos grupos aminoalcóxi referidos nas descrições para as variáveis de Fórmulas Estruturais I-VI e XI(A)-XIV (por exemplo, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R, R' e R") acima é independentemente um grupo $-O(C_1-C_6)$alquila onde o grupo alquila é substituído com um ou mais grupos amino independentemente selecionados do grupo consistindo em $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4)$alquila e $-N(C_1-C_4$alquila$)_2$.

Os termos "grupo de proteção" e "grupo protetor" conforme aqui usado são intercomutáveis e referem-se a um agente usado para bloquear temporariamente um ou mais grupos funcionais desejados em um composto com sítios reativos múltiplos. Em certas modalidades, um grupo de proteção tem um ou mais, ou especificamente todas, as características que seguem: a) é adicionado seletivamente a um grupo funcional em bom rendimento para dar um substrato protegido que é b) estável a reações ocorrendo em um ou mais dos outros sítios reativos; e c) é seletivamente removível em bom rendimento por reagentes que não atacam o grupo funcional desprotegido, regenerado. Como seria compreendido por um versado na técnica, em alguns casos, os reagentes não atacam outros grupos reativos no composto. Em outros casos, os reagentes podem também reagir com outros grupos reativos no composto. Exemplos de grupos de proteção são detalhados em Greene, T. W., Wuts, P. G em "Protective Groups in Organic Synthesis", Terceira Edição, John Wiley & Sons, New York: 1999 (e outras edições do livro), cujos conteúdos em sua totalidade são aqui incorporados a título de referência. O termo "grupo de proteção de nitrogênio", conforme usado aqui, refere-se a um agente usado para bloquear temporariamente um ou mais sítios reativos a nitrogênio desejados em um composto multifuncional. Grupos de proteção de nitrogênio preferidos também possuem as características

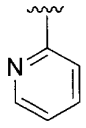
exemplificadas para um grupo de proteção acima, e certos grupos de proteção de nitrogênio exemplares são também detalhados no Capítulo 7 em Greene, T.W., Wuts, P. G em "Protective Groups in Organic Synthesis", Terceira Edição, John Wiley & Sons, New York: 1999, cujos conteúdos em sua totalidade são aqui incorporados a título de referência.

Conforme aqui usado, o termo "porção deslocável" ou "grupo de saída" refere-se a um grupo que está associado com um grupo alifático ou aromático definido aqui e é submetido a ser deslocado por um ataque nucleofílico por um nucleófilo.

A menos que de outra maneira indicado, estruturas mostradas aqui também pretendem incluir todas as formas isoméricas (por exemplo, enantioméricas, diastereoméricas, *cis-trans*, conformacionais e rotacionais) da estrutura. Por exemplo, as configurações R e S para cada centro assimétrico, isômeros de ligação dupla (Z) e (E) e isômeros conformacionais (Z) e (E) estão incluídas na presente invenção, a menos que apenas um dos isômeros seja especificamente desenhado. Como seria compreendido por um versado na técnica, um substituinte pode girar livremente em torno de quaisquer ligações capazes de girar. Por exemplo, um substituinte desenhado como



também representa



.

Desta maneira, isômeros estereoquímicos simples bem como misturas enantioméricas, diastereoméricas, *cis/trans*, conformacionais e rotacionais dos presentes compostos estão dentro do escopo da invenção.

A menos que de outro modo indicado, todas as formas tautoméricas dos compostos da invenção estão dentro do escopo da invenção.

Ainda, a menos que de outra maneira indicado, estruturas mostradas aqui também pretendem incluir compostos que diferem apenas na presença de um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, compostos tendo as presentes estruturas exceto pela substituição de hidrogênio por deutério ou trítio ou a substituição de um carbono por um carbono enriquecido em ^{13}C ou ^{14}C estão dentro do escopo da presente invenção.

Por exemplo, compostos das Fórmulas Estruturais I-VI (por exemplo, Fórmulas Estruturais I, IA, II, III, IV, V e VI) e XI(A)-XIV (por exemplo, Fórmulas Estruturais XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII e XIV) que têm D na posição correspondendo a R^2 estão também dentro do escopo da presente invenção. Tais compostos são úteis, por exemplo, como ferramentas ou sondas analíticas em ensaios biológicos. Tais compostos, especialmente análogos de deutério, podem ser também terapeuticamente úteis.

Os termos "uma ligação" e "ausente" são usados intercomutavelmente para indicar que um grupo está ausente.

Os compostos da invenção são definidos aqui por suas estruturas químicas e/ou nomes químicos. Onde um composto é referido por ambos uma estrutura química e um nome químico, e a estrutura química e o nome químico conflitam, a estrutura química é determinante da identidade do composto.

Sais, Solvatos, Clatratos, Pró-fármacos ou Outros Derivados Farmaceuticamente Aceitáveis

Os compostos descritos aqui podem ser descritos em forma livre ou, onde apropriado, como sais. Esses sais que são farmaceuticamente aceitáveis são de interesse particular uma vez que eles são úteis na administração dos compostos descritos abaixo para propósitos médicos. Sais que não são farmaceuticamente aceitáveis são úteis em processos de fabricação, para propósitos de isolamento e purificação, e em alguns casos, para uso em separação de formas estereoisoméricas dos compostos da invenção ou seus intermediários.

Conforme aqui usado, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a sais de um composto que são, dentro do escopo de julgamento médico importante, adequados para uso em contato com os tecidos de humanos e animais inferiores sem efeitos colaterais indevidos, tais como toxidez, irritação, resposta alérgica e similar, e são proporcionados com uma razão de benefício/risco razoável.

Sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, S.M. Berge e outros descrevem sais farmaceuticamente

aceitáveis em detalhes em *J. Pharmaceutical Scientes*, 1977, 66, 1-19, incorporado aqui a título de referência. Sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos aqui incluem aqueles derivados de ácidos e bases inorgânicos e orgânicos adequados. Esses sais podem ser preparados *in situ* durante isolamento e purificação finais dos compostos.

Onde os compostos descritos aqui contiverem um grupo básico, ou um bioisóstere suficientemente básico, sais de adição ácidos podem ser preparados através de 1) reação do composto purificado em sua forma de base livre com um ácido orgânico ou inorgânico adequado e 2) isolamento do sal então formado. Na prática, sais de adição ácidos poderiam ser uma forma mais conveniente para uso e uso das quantidades de sal para uso da forma básica livre.

Exemplos de sais de adição ácidos não-tóxicos, farmaceuticamente aceitáveis, são sais de um grupo amino formado com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido perclórico ou com ácidos orgânicos tal como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico ou ácido malônico ou através do uso de outros métodos usados na técnica tal como troca de íon. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanepropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formato, fumarato, glucoeptonato, glicerofosphato, glicolato, gluconato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, cloridrato, bromidrato, iodrato, 2-hidroxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, stearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenossulfonato, undecanoato, valerato e similar.

Onde os compostos descritos aqui contiverem um grupo carbóxi ou um bioisóstere suficientemente ácido, sais de adição de base podem ser preparados através de 1) reação do composto purificado em sua forma ácida

com uma base orgânica ou inorgânica adequada e 2) isolamento do sal então formado. Na prática, uso do sal de adição de base seria mais conveniente e uso da forma de sal inerentemente corresponde ao uso da forma de ácido livre. Sais derivados de bases apropriadas incluem sais de metal alcalino (por exemplo, sódio, lítio e potássio), metal alcalino-terroso (por exemplo, magnésio e cálcio), amônio e N^+ $(C_{1-4}alquila)_4$. A presente invenção também compreende a quaternização de quaisquer grupos contendo nitrogênio básicos dos compostos revelados aqui. Produtos solúveis ou dispersáveis em água ou óleo podem ser obtidos através de tal quaternização.

Sais de adição básicos incluem sais de metal e amina farmaceuticamente aceitáveis. Sais de metal adequados incluem os sais de sódio, potássio, cálcio, bário, zinco, magnésio e alumínio. Os sais de sódio e potássio são geralmente preferidos. Sais farmaceuticamente aceitáveis adicionais incluem, quando apropriado, amônio não-tóxico, amônio quaternário e cátions de amina formados usando contra-íons tais como haleto, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil sulfonato e aril sulfonato inferiores. Sais de adição de base inorgânicos adequados são preparados de bases de metal que incluem hidreto de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, hidróxido de alumínio, hidróxido de lítio, hidróxido de magnésio, hidróxido de zinco e similar. Sais de adição de base amina adequados são preparados de aminas que são frequentemente usadas em química medicinal por causa de sua baixa toxidez e aceitabilidade para uso médico. Amônia, etilenodiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-benzilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamônio, trietilamina, dibenzilamina, efenamina, desidroabietilamina, N-etilpiperidina, benzilamina, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, diciclohexilamina e similar.

Outros ácidos e bases, embora não farmaceuticamente aceitáveis por si só, podem ser empregados na preparação de sais úteis como intermediários na obtenção dos compostos descritos aqui e seus sais de a-

dição ácidos ou de base farmaceuticamente aceitáveis.

Deve ser compreendido que a presente invenção inclui misturas/combinações de sais farmaceuticamente aceitáveis diferentes e também misturas/combinações de compostos em forma livre e sais farmaceuticamente aceitáveis.

Em adição aos compostos descritos aqui, solvatos (por exemplo, hidratos) e clatratos farmaceuticamente aceitáveis desses compostos podem ser também empregados em composições para tratar ou prevenir os distúrbios identificados aqui.

Conforme aqui usado, o termo "solvato farmaceuticamente aceitável" é um solvato formado da associação de uma ou mais moléculas solventes farmaceuticamente aceitáveis a um dos compostos descritos aqui. O termo solvato inclui hidratos (por exemplo, hemiidrato, monoidrato, diidrato, triidrato, tetraidro e similar).

Conforme aqui usado, o termo "hidrato" significa um composto descrito aqui ou um sal do mesmo que inclui ainda uma quantidade estequiométrica ou não-estequiometrica de água ligada por forças intermoleculares não-covalentes.

Conforme aqui usado, o termo "clatrato" significa um composto descrito aqui ou um sal do mesmo na forma de um látice de cristal que contém espaços (por exemplo, canais) que têm uma molécula convidada (por exemplo, um solvente ou água) aprisionado dentro dele.

Em adição aos compostos descritos aqui, derivados ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis desses compostos podem ser também empregados em composições para tratar ou prevenir os distúrbios identificados aqui.

Um "derivado ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável" inclui qualquer éster, sal de um éster ou outro derivado ou sal do mesmo farmaceuticamente aceitável de um composto descrito aqui que, quando da administração a um recipiente, é capaz de prover, ou diretamente ou indiretamente, um composto descrito aqui ou um metabolito inibitoriamente ativo ou resíduo do mesmo. Derivados ou pró-fármacos particularmente favoreci-

dos são aqueles que aumentam a biodisponibilidade dos compostos quando tais compostos são administrados a um paciente (por exemplo, ao permitir que um composto oralmente administrado seja mais prontamente absorvido no sangue) ou que aumentam a aplicação do composto de origem a um compartimento biológico (por exemplo, o cérebro ou sistema linfático) com relação a espécie de origem.

Conforme aqui usado e a menos que de outra maneira indicado, o termo "pró-fármaco" significa um derivado de um composto que pode hidrolisar, oxidar ou de outra maneira reagir sob condições biológicas (*in vitro* ou *in vivo*) para prover um composto descrito aqui. Pró-fármacos podem se tornar ativos sob tal reação sob condições biológicas ou eles podem ter atividade em suas formas não-reagidas. Exemplos de pró-fármacos compreendidos na presente invenção incluem, mas não estão limitados a, análogos ou derivados de compostos da invenção que compreendem porções bioidrolisáveis tais como análogos de amidas bioidrolisáveis, ésteres bioidrolisáveis, carbamatos bioidrolisáveis, carbonatos bioidrolisáveis, ureídos bioidrolisáveis e fosfato bioidrolisáveis. Outros exemplos de pró-fármacos incluem derivados de compostos descritos aqui que compreendem porções -NO, $-NO_2$, -ONO ou $-ONO_2$. Pró-fármacos podem ser tipicamente preparados usando métodos bem conhecidos, tais como aqueles descritos por *BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY* (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed).

Um "derivado farmaceuticamente aceitável" é um aduto ou derivado que, quando da administração a um paciente com necessidade, é capaz de prover, diretamente ou indiretamente, um composto conforme de outra maneira descrito aqui, ou um metabolito ou resíduo do mesmo. Exemplos de derivados farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, ésteres e sais de tais ésteres.

Pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos aqui incluem, sem limitação, ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, sais de metal e ésteres de sulfonato.

Composições Farmacêuticas

Os compostos descritos aqui podem ser formulados em composições farmacêuticas que compreendem ainda um carreador, diluente, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção descrito acima e um carreador, diluente, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, a presente invenção é uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um carreador, diluente, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável. Carreadores farmaceuticamente aceitáveis incluem, por exemplo, diluentes, excipientes ou carreadores farmacêuticos adequadamente selecionados com relação à forma de administração pretendida, e consistente com práticas farmacêuticas convencionais.

Uma "quantidade eficaz" inclui uma "quantidade terapeuticamente eficaz" e uma "quantidade profilaticamente eficaz". O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade eficaz no tratamento e/ou melhora de uma infecção pelo vírus influenza em um paciente infectado com influenza. O termo "quantidade profilaticamente eficaz" refere-se a uma quantidade eficaz na prevenção e/ou substancialmente diminuição das chances ou do tamanho do surto da infecção pelo vírus influenza. Exemplos específicos de quantidades eficazes são descritos acima na seção intitulada Usos dos Compostos Revelados.

Um carreador farmaceuticamente aceitável pode conter ingredientes inertes que não inibem indevidamente a atividade biológica dos compostos. Os carreadores farmaceuticamente aceitáveis devem ser biocompatíveis, por exemplo, não-tóxicos, não-inflamatórios, não-imunogênicos ou destituídos de outras reações ou efeitos colaterais indesejados quando da administração a um indivíduo. Técnicas de formulação farmacêutica padrão podem ser empregadas.

O carreador, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável, conforme aqui usado, inclui qualquer um e todos os solventes, diluentes ou outro veículo líquido, auxiliares de dispersão ou suspensão, agentes tensoa-

tivos, agentes isotônicos, agentes de espessamento ou emulsificantes, preservativos, ligantes sólidos, lubrificante e similar, conforme adequado para a forma de dosagem particular desejada. *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Décima sexta Edição, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) revela vários carreadores usados em formulação de composições farmaceuticamente aceitáveis e técnicas conhecidas para sua preparação. Exceto até o ponto que qualquer meio carreador convencional seja incompatível com os compostos descritos aqui, tal como através da produção de qualquer efeito biológico indesejável ou então interação de uma maneira prejudicial com qualquer outro componente(s) da composição farmaceuticamente aceitável, seu uso é compreendido estar dentro do escopo da presente invenção. Conforme aqui usado, a expressão "efeitos colaterais" compreende efeitos indesejados e adversos de uma terapia (por exemplo, um agente profilático ou terapêutico). Efeitos colaterais são sempre indesejados, mas efeitos indesejados não são necessariamente adversos. Um efeito adverso de uma terapia (por exemplo, agente profilático ou terapêutico) seria prejudicial ou desconfortável ou de risco. Efeitos colaterais incluem, mas não estão limitados a, febre, calafrios, letargia, toxidezes intestinais (incluindo ulcerações e erosões gástricas e intestinais), náusea, vômito, neurotoxidezes, nefrotoxidezes, toxidezes renais (incluindo tais condições como necrose papilar e nefrite intersticial crônica), toxidezes hepáticas (incluindo níveis de enzima do fígado no soro elevados), mielotoxidezes (incluindo leucopenia, mielossupressão, trombocitopenia e anemia), boca seca, gosto metálico, prolongamento de gestação, fraqueza, sonolência, dor (incluindo dor muscular, dor no osso e dor de cabeça), perda de cabelo, astenia, tontura, sintomas extrapiramidais, acatisia, distúrbios cardiovasculares e disfunção sexual.

Alguns exemplos de matérias que podem servir como carreadores farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, trocadores de íon, alumina, estearato de alumínio, lecitina e proteínas do soro (tal como albumina do soro), substâncias tampão (tal como twin 80, fosfatos, glicina, ácido sórbico ou sorbato de potássio), misturas de glicerídeo parciais de ácidos graxos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos (tal como sul-

fato de protamina, hidrogeno fosfato dissódico, hidrogeno fosfato potássico, cloreto de sódio ou sais de zinco), sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinil pirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros em bloco de polietileno-polioxipropileno, metilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, gordura de lã, açúcares tais como lactose, glicose e sacarose; amidos tais como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados tais como carboximetil celulose de sódio, etil celulose e acetato de celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; excipientes tais como manteiga de cacau e ceras de supositório; óleos tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão; óleo de açafrão; óleo de sésamo; óleo de oliva; óleo de milho e óleo de soja; glicóis; tal como propileno glicol ou polietileno glicol; ésteres tais como oleato de etila e laurato de etila; ágar; agentes de tamponamento tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água livre de pirógeno; solução salina isotônica; solução de Ringer; álcool de etila e soluções tampão de fosfato, bem como outros lubrificantes compatíveis não-tóxicos tais como lauril sulfato de sódio e estearato de magnésio, bem como agentes de coloração, agentes de liberação, agentes de revestimento, agentes adoçantes, saborizante e de perfume, preservativos e antioxidantes podem também estar presentes na composição, de acordo com o julgamento do formulador.

Métodos de Administração

Os compostos e composições farmaceuticamente aceitáveis descritos acima podem ser administrados a humanos e outros animais oralmente, retalmente, parenteralmente, intracisternamente, intravaginalmente, intraperitonealmente, topicamente (como através de pós, unguentos ou gotas), bucalmente, como um *spray* oral ou nasal, ou similar, dependendo da severidade da infecção sendo tratada.

Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem, mas não estão limitadas a, emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmaceuticamente aceitáveis. Em adição aos compostos ativos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes geralmente usados na técnica tais como, por exemplo, água ou outros sol-

ventes, agentes de solubilização e emulsificantes tais como álcool de etila, álcool de isopropila, carbonato de etila, acetato de etila, álcool de benzila, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetilformamida, óleos (em particular óleos de semente de algodão, amendoim, milho, germe, oliva, rícino e sésamo), glicerol, álcool de tetraidrofurfurila, polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitano e suas misturas. Além de diluentes inertes, as composições orais podem também incluir adjuvantes tais como agentes umectantes, agentes emulsificantes e de suspensão, agentes adoçantes, saborizantes e de perfume.

Preparações injetáveis, por exemplo, suspensões aquosas ou oleaginosas injetáveis estéreis podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando agentes de dispersão ou umectantes e agentes de suspensão adequados. A preparação injetável estéril pode ser também uma solução, suspensão ou emulsão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer, U.S.P. e solução de cloreto de sódio isotônica. Ainda, óleos estéreis, fixos, são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito qualquer óleo fixo suave pode ser empregado incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Ainda, ácidos graxos tal como ácido oleico são usados na preparação de injetáveis.

As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, através de filtragem em um filtro de retenção bacteriana ou através de incorporação de agentes de esterilização na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio injetável estéril antes do uso.

A fim de prolongar o efeito de um composto descrito aqui, é frequentemente desejável deixar mais lenta a absorção do composto a partir de injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser realizado através do uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com solubilidade em água pobre. A taxa de absorção do composto então dependente de sua

taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. Alternativamente, absorção retardada de uma forma de composto parenteralmente administrado é realizada através de dissolução ou suspensão do composto em um veículo oleoso. Formas depósito injetáveis são feitas através da formação de matrizes de microcápsulas do composto em polímeros biodegradáveis tal como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da razão de composto para polímero e da natureza do polímero particular empregado, a taxa de liberação de composto pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). Formulações injetáveis depósito são também preparadas aprisionando o composto em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com tecidos do corpo.

Composições para administração retal ou vaginal são especificamente supositórios que podem ser preparados misturando os compostos descritos aqui com excipientes ou carreadores não-irritantes adequados tal como manteiga de cacau, polietileno glicol ou uma cera de supositório que são sólidos em temperatura ambiente, mas líquidos em temperatura do corpo e então derretem no reto ou cavidade vaginal e liberam o composto ativo.

Formas de dosagem sólida para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas de dosagem sólida, o composto ativo é misturado com pelo menos um excipiente ou carreador farmaceuticamente aceitável, inerte, tal como citrato de sódio ou fosfato dicálcio e/ou a) cargas ou extensores tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico; b) ligantes tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e acácia, c) umectantes tal como glicerol, d) agentes de desintegração tais como agar-agar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos e carbonato de sódio, e) agentes de retardo de solução tal como parafina, f) aceleradores de absorção tais como compostos amônio quaternário, g) agentes umectantes tais como, por exemplo, álcool cetílico e glicerol monoestearato, h) absorventes tais como caulim e argila bentonita e i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio,

polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio e misturas dos mesmos. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode também compreender agentes de tamponamento.

Composições sólidas de um tipo similar podem ser também empregadas como cargas em cápsulas de gelatina cheias macias e duras usando excipientes tal como lactose ou açúcar do leite bem como polietileno glicóis de alto peso molecular e similar. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e cascas tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Eles podem conter opcionalmente agentes de opacificação e podem ser também de uma composição que eles libera o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas ou, preferivelmente, em uma certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma maneira retardada. Exemplos de composições de embutimento que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras. Composições sólidas de um tipo similar podem também ser empregadas como cargas em cápsulas de gelatina cheia macias e duras usando excipientes tal como lactose ou açúcar do leite bem como polietileno glicóis de peso molecular alto e similar.

Os compostos ativos podem também estar em forma microencapsulada com um ou mais excipientes conforme acima mencionado. As formas de dosagem sólida de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e cascas tais como revestimentos entéricos, revestimentos de controle de liberação e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Em tais formas de dosagem sólida o composto ativo pode ser administrado com pelo menos um diluente inerte tal como sacarose, lactose ou amido. Tais formas de dosagem podem também compreender, como é prática normal, substâncias adicionais outras que não diluentes inertes, por exemplo, lubrificantes de formação de comprimido e outros auxiliares de formação de comprimido tais como estearato de magnésio e celulose microcristalina. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas podem também compreender agen-

tes de tamponamento. Eles podem conter opcionalmente agentes de opacificação e podem também ser de uma composição que eles liberam o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas, ou preferivelmente, em uma certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma maneira retardada. Exemplos de composições de embutimento que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras.

Formas de dosagem para administração tópica ou transdermal de um composto descrito aqui incluem unguentos, pastas, cremes, loções, géis, pós, soluções, *sprays*, inalantes ou emplastros. O componente ativo é misturado sob condições estéreis com um carreador farmaceuticamente aceitável e quaisquer preservativos ou tampões necessários conforme requerido. Formulações oftálmicas, gotas para o ouvido e colírios são também compreendidos como estando dentro do escopo da presente invenção. Ainda, a presente invenção compreende o uso de emplastros transdermais, os quais têm a vantagem adicionada de provisão de aplicação controlada de um composto ao corpo. Tais formas de dosagem podem ser feitas dissolvendo ou aplicando o composto no meio apropriado. Aumentadores de absorção podem ser também usados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa pode ser controlada ou através da provisão de uma membrana de controle de taxa ou através da dispersão do composto em uma matriz ou gel de polímero.

As composições descritas aqui podem ser administradas oralmente, parenteralmente, através de *spray* de inalação, topicamente, retalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente ou através de um reservatório implantado. O termo "parenteral" conforme aqui usado inclui, mas não está limitado a, técnicas de injeção ou infusão subcutâneas, intravenosas, intramusculares, intra-articulares, intrasinovial, intracisternais, intratecais, intra-hepáticas, intralesionais e intracraniais. Especificamente, as composições são administradas oralmente, intraperitonealmente ou intravenosamente.

Formas injetáveis estéreis das composições descritas aqui pode ser suspensão aquosa ou oleaginosa. Essas suspensões podem ser formu-

ladas de acordo com técnicas conhecidas no campo usando agentes de dispersão ou umectantes e agentes de suspensão adequados. A preparação injetável estéril pode ser também uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável não-tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Dentre os veículos e solventes adequados que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Ainda, óleos fixos, estéreis, são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado incluindo mono- e diglicerídeos sintéticos. Ácidos graxos, tal como ácido oleico e seus derivados glicerídeos, são úteis na preparação de injetáveis, como o são óleos farmaceuticamente aceitáveis naturais, tal como óleo de oliva ou óleo de rícino, especialmente em suas versões polioxietiladas. Essas soluções ou suspensões de óleo podem também conter um diluente ou dispersante de álcool de cadeia longa, tal como carboximetilcelulose ou agentes de dispersão similares que são geralmente usados na formulação de formas de dosagem farmaceuticamente aceitáveis incluindo emulsões e suspensões. Outros tensoativos geralmente usados, tais como Tweens, Spans e outros agentes de emulsificação ou aumentadores de biodisponibilidade que são geralmente usados na fabricação de formas de dosagem sólidas, líquidas ou outras podem também ser usados para os propósitos de formulação.

As composições farmacêuticas descritas aqui podem ser oralmente administradas em qualquer forma de dosagem oralmente aceitável incluindo, mas não limitado a, cápsulas, comprimidos, suspensões ou soluções aquosas. No caso de comprimidos para uso oral, carreadores geralmente usados incluem, mas não estão limitados a, lactose e amido de milho. Agentes lubrificantes, tal como estearato de magnésio, são também tipicamente adicionados. Para administração oral em uma forma de cápsula, diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando suspensões aquosas são requeridas para uso oral, o ingrediente ativo é combinado com agentes emulsificantes e de suspensão. Se desejado, certos agentes adoçantes, saborizantes ou de coloração podem ser também adicionados.

Alternativamente, as composições farmacêuticas descritas aqui podem ser administradas na forma de supositórios para administração retal. Essas podem ser preparadas através de mistura do agente com um excipiente não-irritante adequado que é sólido em temperatura ambiente, mas líquido na temperatura retal e então vai derreter no reto para liberar o fármaco. Tais materiais incluem, mas não estão limitados a, manteiga de cacau, cera de abelha e polietileno glicóis.

As composições farmacêuticas descritas aqui podem ser também administradas topicamente, especialmente quando o alvo de tratamento inclui áreas ou órgãos prontamente acessíveis através de aplicação tópica, incluindo doenças do olho, da pele ou trato intestinal inferior. Formulações tópicas adequadas são prontamente preparadas para cada uma dessas áreas ou órgãos.

Aplicação tópica ao trato intestinal inferior pode ser realizada em uma formulação supositório retal (vide acima) ou em uma formulação de enema adequada. Emplastros topicamente transdermais podem ser também usados.

Para aplicações tópicas, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em um unguento adequado contendo o componente ativo suspenso ou dissolvido em um ou mais carreadores. Carreadores para administração tópica dos compostos da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, petrolato líquido, petrolato branco, propileno glicol, polioxietileno, composto de polioxipropileno, cera emulsificante e água. Alternativamente, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em uma loção ou creme adequado contendo os componentes ativos suspensos ou dissolvidos em um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis. Carreadores adequados incluem, mas não estão limitados a, óleo mineral, monoestearato sorbitano, polysorbato 60, cera de ésteres de cetila, álcool de cetearila, 2-octildodecanol, álcool benzílico e água.

Para uso oftálmico, as composições farmacêuticas podem ser formuladas como suspensões micronizadas em solução salina estéril de pH ajustado, isotônica ou, especificamente, como soluções em solução salina

estéril de pH ajustado, isotônicas, com ou sem um preservativo tal como cloreto de benzalcônio. Alternativamente, para usos oftálmicos, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em um unguento tal como petrolato.

As composições farmacêuticas podem ser também administradas através de aerossol nasal ou inalação. Tais composições são preparadas de acordo com técnicas bem conhecidas no campo de formulação farmacêutica e podem ser preparadas como soluções em solução salina, empregando álcool de benzila ou outros preservativos adequados, promotores de absorção para aumentar a biodisponibilidade, fluorcarbonos e/ou outros agentes de solubilização ou dispersão convencionais.

Os compostos para uso nos métodos da invenção podem ser formulados em forma de dosagem unitária. O termo "forma de dosagem unitária" refere-se a unidades fisicamente separadas adequadas como dosagem unitária para indivíduos sob tratamento, com cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de material ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, opcionalmente em associação com um carreador farmacêutico adequado. A forma de dosagem unitária pode ser para uma dose diária única ou uma de múltiplas doses diariamente (por exemplo, cerca de 1 a 4 vezes por dia). Quando doses diariamente múltiplas são usadas, a forma de dosagem unitária pode ser igual ou diferente para cada dose.

EXEMPLIFICAÇÃO

Preparação de Compostos

Os compostos revelados aqui, incluindo aqueles de Fórmulas Estruturais I-VI (por exemplo, Fórmulas Estruturais I, IA, II, III, IV, V e VI) e XI(A)-XIV (por exemplo, Fórmulas Estruturais XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII e XIV), podem ser preparados através de qualquer método adequado conhecido na técnica, por exemplo, WO 2005/095400 e WO 2007/084557. Por exemplo, os compostos mostrados nas FIGURAS 3-8 podem ser preparados através de qualquer método adequado conhecido na técnica, por exemplo, WO 2005/095400 e WO 2007/084557, e através de sínteses exemplares descritas abaixo. Em particular, os compostos mostrados na Figura 8 podem ser preparados conforme descrito no WO 2005/095400 e no WO

2007/084557. Sínteses de certos compostos exemplares de Fórmulas Estruturais I-VI e XI(A)-XIV são descritas abaixo. Em geral, os compostos de Fórmulas Estruturais I-VI e XI(A)-XIV podem ser preparados conforme mostrado naquelas sínteses opcionalmente com qualquer modificação apropriada.

Métodos Analíticos Gerais

Conforme aqui usado o termo RT (min) refere-se ao tempo de retenção de LCMS, em minutos, associado com o composto. A menos que de outro modo indicado, o método empregado para obter os tempos de retenção relatados é como segue:

Coluna: YMC-Pack Pro Cig, 50 mm x 4,6 mm di

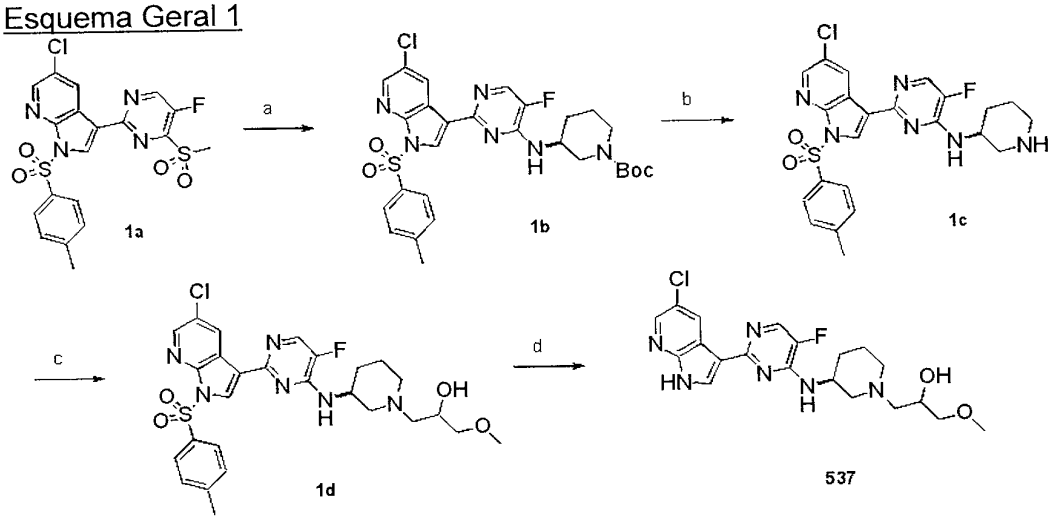
Gradiente: metanol 10-95%/H_2O. Taxa de fluxo: 1,5 ml/min. Detecção UV-vis.

Metodologia para Síntese e Caracterização de Compostos

Metodologia para Síntese e Caracterização de Compostos

Sínteses de certos compostos exemplares de Fórmulas Estruturais I-VI (por exemplo, Fórmulas Estruturais I, IA, II, III, IV, V, e VI) e XI(A)-XIV (por exemplo, Fórmulas Estruturais XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII, e XIV) são descritas abaixo. Dados de NMR e espectroscopia de Massa de certos compostos específicos são sumarizados nas Tabelas 1-5.

Esquema Geral 1



(a) (*S*)-1-Boc-3-aminopiperidina, $^{i}Pr_2NEt$, DMF, 90°C; (b) TFA, CH_2Cl_2 (c) 2-(metoximetil)oxirano, EtOH, micro-ondas, 140°C (d) 1N LiOH,

THF, micro-ondas, 120°C

Formação de (*S*)-*terc*-butil 3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidino-1-carboxilato (1b).

A uma solução de 5-cloro-3-(5-fluor-4-metilsulfonil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridina, 1a, (3,5 g, 7,5 mmol) e *terc*-butil (*3S*)-3-aminopiperidino-1-carboxilato (1,8 g, 9,0 mmol) em DMF (32 mL) foi adicionada diisopropiletilamina (2,6 mL, 15,1 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 90°C por 75 minutos. A mistura foi esfriada para temperatura ambiente e diluída em solução de NH_4Cl aquosa saturada e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura (3 vezes), seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada sob *vacuo*. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (MeOH 0%-10%/CH_2Cl_2) para dar o produto desejado 1b como um sólido branco.

LCMS RT = 4,6 (M+1) 601,5, (M-1) 599,6.

Formação de (*S*)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amina (1c).

A uma solução de *terc*-butil (*3S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[5,4-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]piperidino-1-carboxilato, 1b, (2,1 g, 3,5 mmol) em CH_2Cl_2 (30 mL) foi adicionado ácido trifluoracético (20 mL). Após agitar a mistura de reação em temperatura ambiente por 75 min, a mistura foi concentrada sob vácuo *vacuo*. O resíduo bruto foi diluído com EtOAc e neutralizado com solução de hidróxido de sódio 1N. A fase aquosa foi separada e extraída novamente com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas sob *vacuo* para dar o produto desejado (1c) como um sólido amarelo claro. ^1H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 8,76 (d, *J* = 2,5, Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,17 (dd, *J* = 3,1, 11,8 Hz, 1H), 2,99 - 2,94 (m, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,38 - 2,34 (m, 1H), 2,06 - 2,02 (m, 1H), 1,77 - 1,73 (m, 1H) e 1,63 - 1,50 (m, 2H) ppm. LCMS RT = 2,1 (M+1) 501,5, (M-1) 499,5.

Formação de 1-((*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-

il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-metoxipropan-2-ol (1d).

A uma solução de 2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[5,4-b]piridin-3-il]-5-fluor-N-[(3*S*)-3-piperidil]pirimidin-4-amina, 1c, (0,20 g, 0,40 mmol) em etanol foi adicionado 2-(metoximetil)oxirano (0,04 mL, 0,40 mmol). A mistura de reação foi aquecida em um reator de micro-ondas 140°C por 5 minutos. A reação foi evaporada até secagem e o resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (MeOH 0-10%: CH_2Cl_2) para dar o produto desejado (1d).

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 8,78 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,54 - 4,50 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,35 - 3,17 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,19 (d, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,75 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,44 - 2,26 (m, 4H), 1,93 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,63 (m, 1H) e 1,23 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2,4 (M+1) 589,6.

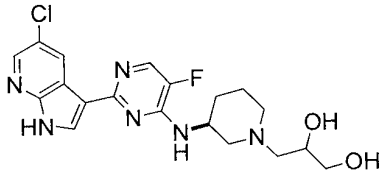
Formação de 1-((*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-metoxipropan-2-ol (537).

A uma solução de 1-[(3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-1-piperidil]-3-metoxi-propan-2-ol, 1d, (0,15 g, 0,24 mmol) em THF foi adicionada solução de LiOH 1N. A mistura de reação foi aquecida em um reator de micro-ondas a 120°C por 5 minutos. A mistura de reação foi diluída com água e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (duas vezes). As fases orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas sob *vacuo*. O sólido resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (MeOH 5-20%: CH_2Cl_2) para dar o produto desejado (537) como um sólido branco.

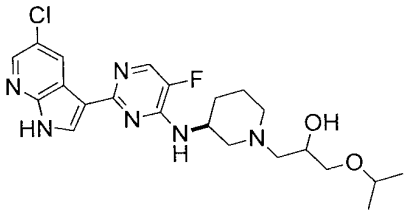
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,19 - 8,09 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,53 (dd, *J* = 4,5, 8,0 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 1H), 3,36 - 3,20 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,03 - 2,97 (m, 1H), 2,76 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,44 - 2,14 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,99 - 1,94 (m, 1H), 1,71 - 1,63 (m, 2H), 1,44 (m, 1H) e 1,23 - 1,15 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 1,6 (M+1) 435,5.

Outros análogos que podem ser preparados da mesma maneira que 537 são descritos abaixo:



525



551

3-((*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)propano-1,2-diol (525)

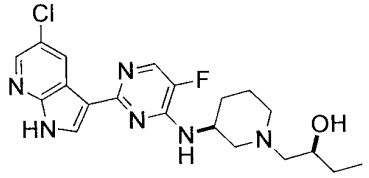
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,47 - 2,25 (m, 2H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,70 - 1,60 (m, 2H) e 1,45 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 1,5 (M+1) 421,5.

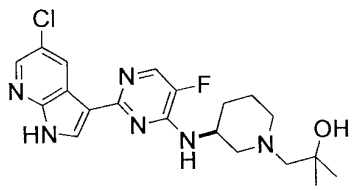
1-((*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-isopropoxipropan-2-ol (551).

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,32 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,19 - 8,16 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,42 - 4,37 (m, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 3,35 - 3,25 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,43 - 2,11 (m, 4H), 1,94 (m, 1H), 1,75 - 1,60 (m, 2H), 1,52 - 1,40 (M, 1H) e 1,10 - 0,99 (m, 6H).

LCMS RT = 1,7 (M+1) 463,4, (M-1) 461,5.



538



546

(*S*)-1-((*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)butan-2-ol (538).

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,53 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,69 (dd, *J* =

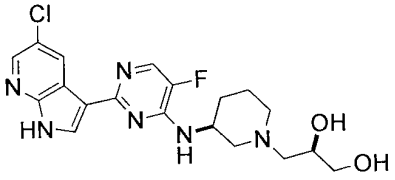
2,5, 5,2 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,84 - 3,55 (m, 2H), 3,40 - 2,80 (m, 3H), 2,14 - 1,90 (m, 3H), 1,80 - 1,74 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,43 - 1,23 (m, 2H) e 0,96 - 0,85 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 1,6 (M+1) 419,6.

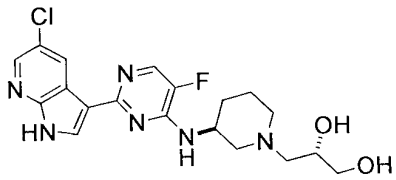
(*S*)-1-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (546).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,60 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 5,34 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,45 - 4,42 (m, 1H), 3,09 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,75 - 2,59 (m, 4H), 2,40 (s, 2H), 1,94 - 1,70 (m, 4H) e 1,27 (s, 6H) ppm.

LCMS RT = 1,6 (M+1) 419,5.



588



587

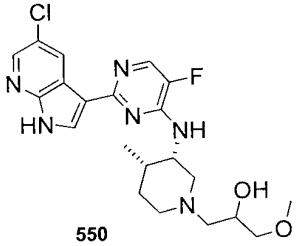
(*R*)-3-((*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)propano-1,2-diol (588).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,47 - 4,44 (m, 1H), 4,35 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,28 - 4,17 (m, 1H), 3,64 - 3,62 (m, 1H), 3,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,02 - 2,98 (m, 1H), 2,78 - 2,73 (m, 1H), 2,37 (ddd, *J* = 12,8, 5,2, 5,2 Hz, 2H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 1,99 - 1,89 (m, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 2H) e 1,46 - 1,43 (m, 1H) ppm. LCMS RT = 1,5 (M+1) 421,4, LCMS RT = 1,6 (M+1) 419,3.

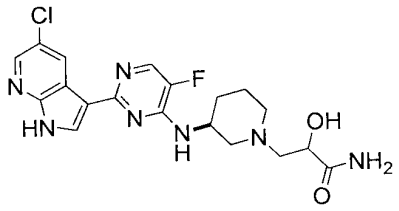
(*S*)-3-((*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)propano-1,2-diol (587).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,06 - 3,03 (m, 1H), 2,78 - 2,74 (m, 1H), 2,44 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,27 (dd, *J*

= 12,9, 6,9 Hz, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 2,05 - 1,90 (m, 1H), 1,75 - 1,59 (m, 2H) e 1,49 - 1,39 (m, 1H) ppm.



550



603

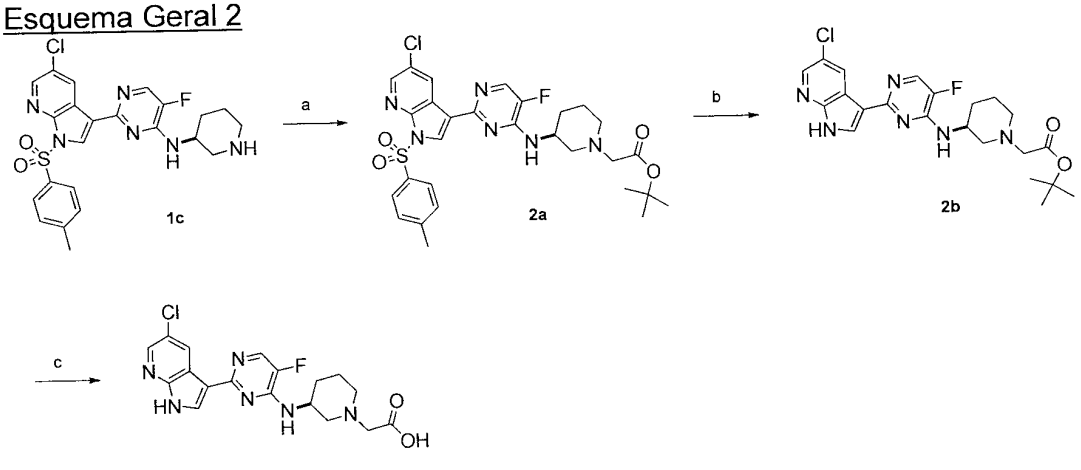
1-((3*S*, 4*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-4-metilpiperidin-1-il)-3-metoxipropan-2-ol (550).

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,33 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 2H), 6,72 - 6,62 (m, 1H), 4,61 (dd, *J* = 4,2, 10,0 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,75 - 3,71 (m, 1H), 3,34 - 3,22 (m, 1H), 3,22 (d, 3H), 2,88 - 2,42 (m, 4H), 2,41 - 2,25 (m, 4H), 1,93 (m, 1H), 1,56 (m, 2H) e 0,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). LCMS RT = 1,6 (M+1) 449,5.

3-((*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-2-hidroxipropanamida (603).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,28 - 8,25 (m, 1H), 8,19 - 8,16 (m, 2H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,99 (dd, *J* = 3,5, 7,6 Hz, 1H), 3,01 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,81 - 2,63 (m, 2H), 2,36 - 2,29 (m, 2H), 1,71 (s, 3H) e 1,51 - 1,44 (m, 2H) ppm.

Esquema Geral 2



1c 2a 2b 577

(a) *terc*-butilbromoacetato, Na_2CO_3, DMF (b) 1N LiOH, THF, micro-ondas, 120°C, 10 min (c) TFA, CH_2Cl_2

Formação de (*S*)-*terc*-butil 3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidino-1-carboxilato (2a).

A uma solução de 2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[5,4-b]piridin-3-il]-5-fluor-*N*-[(3*S*)-3-piperidil]pirimidin-4-amina, 1c, (0,25 g, 0,50 mmol) em DMF foram adicionados *terc*-butilbromoacetato (0,08 mL, 0,55 mmol) e Na_2CO_3 (0,11 g, 0,99 mmol). A temperatura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 6 h. O precipitado branco espesso resultante foi diluído com solução de NaCl saturada aquosa e lavado com água. O sólido branco foi dissolvido em CH_2Cl_2 e a solução foi seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada *in vacuo*. O bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (MeOH 0-5%/ CH_2Cl_2) para dar o produto desejado, 2a, como um sólido branco.

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 8,76 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,19 (s, 2H), 3,03 - 2,99 (m, 1H), 2,78 - 2,73 (m, 1H), 2,45 - 2,30 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,99 - 1,93 (m, 1H), 1,80 - 1,60 (m, 2H), 1,46 - 1,40 (m, 1H) e 1,36 (s, 9H) ppm.

LCMS RT = 2,8 (M+1) 615,6, (M-1) 613,6.

Formação de (*S*)-*terc*-butil 2-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)etanoato (2b).

A uma solução de *terc*-butil 2-[(3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-1-piperidil]acetato, 2a, (0,27 g, 0,44 mmol) em THF foi adicionada solução de LiOH 1N. A mistura de reação foi aquecida em micro-ondas a 120 graus por 10 minutos. A mistura de reação foi diluída com salmoura, extraída com EtOAc, então com isopropanol20%/CH_2Cl_2. As fases orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto resultante, 2b, foi usado sem purificação adicional.

LCMS RT = 2,0 (M+1) 461,5.

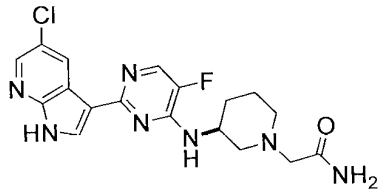
Formação de ácido (*S*)-2-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)etanoico (577).

A uma solução de *terc*-butil 2-[(3S)-3-[[2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-1-piperidil]acetato, 2b, (0,12 g, 0,26

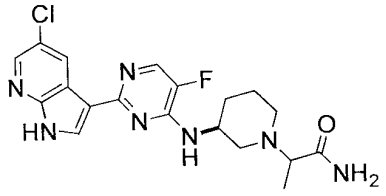
mmol) em CH_2Cl_2 (4 mL) foi adicionado ácido trifluoracético (4 mL). A temperatura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 h e concentrada *in vacuo*. O resíduo bruto foi diluído com MeOH 5%/ CH_2Cl_2 e o precipitado branco resultante foi filtrado e lavado com CH_2Cl_2 para dar o produto desejado, 577, como sal do ácido trifluoracético.

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,46 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,70 - 4,50 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,55 - 3,47 (m, 1H), 3,20 - 2,90 (m, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 3H) e 1,69 - 1,60 (m, 1H) ppm. LCMS RT = 1,9 (M+1) 405,4.

Outros análogos podem ser preparados da mesma maneira que 577:



567



583

(*S*)-2-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)etanamida (567).

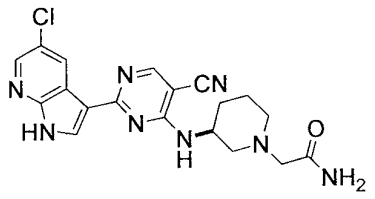
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,29 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 2,98 - 2,75 (m, 1H), 2,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,68 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 1,96 - 1,92 (m, 1H), 1,80 - 1,65 (m, 2H) e 1,53 - 1,42 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2,1 (M+1) 404,4, (M-1) 402,5.

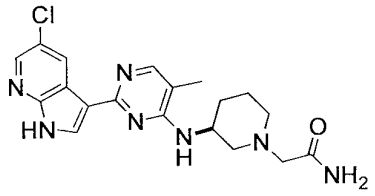
2-((*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)propanamida (583).

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ8,70 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,35 (dd, *J* = 5,0, 6,5 Hz, 2H), 4,10 (dd, *J* = 2,7, 7,0 Hz, 1H), 3,80-3,90 (m, 1H), 3,60 - 3,80 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,15 - 2,35 (m, 1H), 1,80 - 1,95 (m, 1H), e 1,60 - 1,65 (m, 3H) ppm.

LCMS (M+1) 418,4.



654



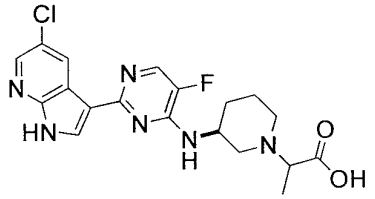
620

(*S*)-2-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-cianopirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)etanamida (654).

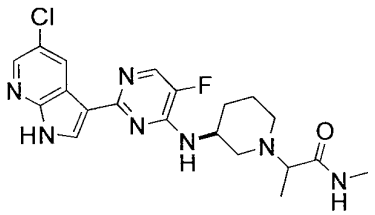
LCMS RT = 2,9 (M+1) 411,4, (M-1) 409,4.

(*S*)-2-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-metilpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)etanamida (620).

LCMS RT = 1,9 (M+1) 400,4, (M-1) 398,3.



573



606

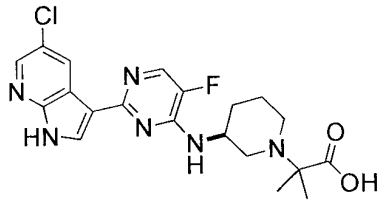
Ácido 2-((*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)propanoico (573).

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,51 (s, 1H), 10,28 - 10,00 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,89 - 7,75 (m, 1H), 4,70 - 4,50 (m, 1H), 4,33 - 4,29 (m, 1H), 3,79 - 3,45 (m, 2H), 3,20 - 2,80 (m, 2H), 2,12 - 1,95 (m, 3H), 1,72 - 1,60 (m, 1H) e 1,52 (*d*, J = 5,5 Hz, 3H) ppm.

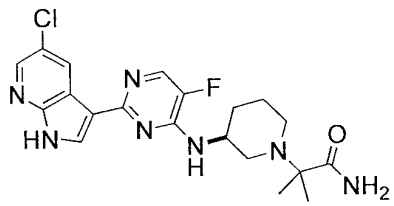
2-((*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-*N*-metilpropanamida (606).

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 8,69 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 8,54 - 8,49 (m, 1H), 8,32 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 2H), 4,83 - 4,76 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,95 - 3,71 (m, 2H), 3,31 - 3,10 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,33 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,40 - 2,14 (m, 3H), 1,94 (s, 1H), 1,66 - 1,58 (m, 3H) e 1,10 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H) ppm.

LCMS (M+1) 432,2.



590



598

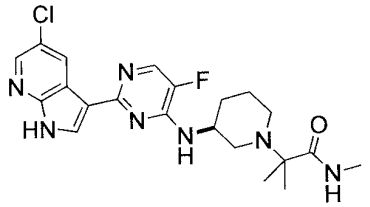
Ácido (*S*)-2-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-2-metilpropanoico (590).

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ8,81 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,19 (t, *J* = 2,5 Hz, 2H), 7,98 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 2,90 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 2H), 2,60 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 1,89 - 1,83 (m, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,25 (d, *J* = 4,9 Hz, 6H) ppm.

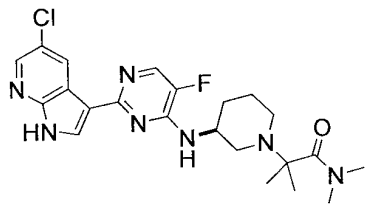
LCMS (M+1) 433,4.

(*S*)-2-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-2-metilpropanamida (598).

LCMS RT = 1,8 (M+1) 432,4.



599



600

(*S*)-2-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-*N*,2-dimetilpropanamida (599).

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 4,7, 8,8 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,05 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,34 (dd, *J* = 11,3, 20,6 Hz, 2H), 2,08 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,89-1,71 (m, 2H), 1,66 - 1,54 (m, 1H) e 1,19 (s, 6H) ppm.

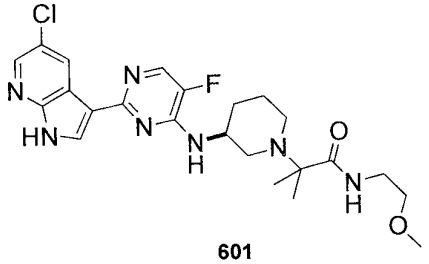
LCMS (M+1) 433,4.

(*S*)-2-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-*N*,*N*,2-trimetilpropanamida (600).

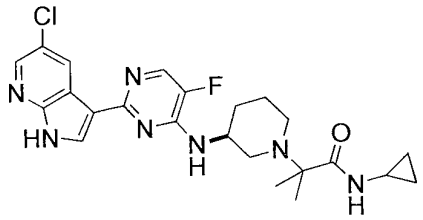
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 3,61 (s, 3H),

2,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,72 (s, 1H), 2,39 (t, *J* = 10,0 Hz, 2H), 2,15 (dd, *J* = 3,6, 12,7 Hz, 1H), 1,91 - 1,79 (m, 2H), 1,53 - 1,47 (m, 1H) e 1,28 (s, 6H) ppm.

LCMS (M+1) 460,5.



601



602

(*S*)-2-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-*N*-(2-metoxietil)-2-metilpropanamida (601).

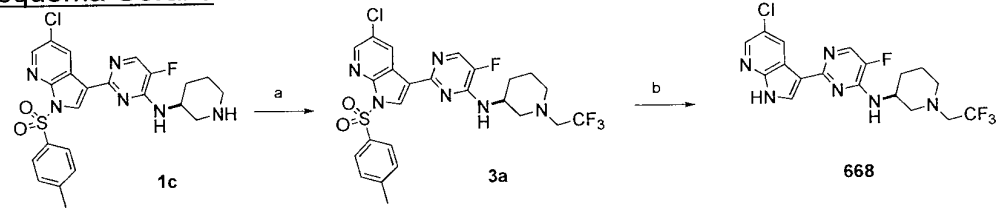
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,88 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,47-4,41 (m, 1H), 3,38 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 4H), 3,12 - 3,07 (m, 1H), 2,73 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,35 - 2,29 (m, 2H), 2,19 - 2,15 (m, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,55 (s, 1H), 1,37 (s, 1H) e 1,20 (s, 6H) ppm.

(*S*)-2-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-*N*-ciclopropil-2-metilpropanamida (602).

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,82 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,02 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,59 - 2,47 (m, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,89 - 1,85 (m, 1H), 1,78 - 1,66 (m, 1H), 1,61 - 1,55 (m, 1H), 1,26 - 1,16 (m, 1H), 1,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,68 - 0,63 (m, 2H) e 0,44 - 0,40 (m, 2H) ppm.

LCMS (M+1) 472,4,

Esquema Geral 3



1c 3a 668

(a) $CF_3CH_2SO_2CCl_3$, $^iPr_2NEt$, DMF (b) 1N LiOH, THF, micro-ondas, 120°C, 10 min

Formação de (*S*)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-

fluor-*N*-(1-(2,2,2-trifluoretil)piperidin-3-il)pirimidin-4-amina (3a).

A uma solução de 2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[5,4-b]piridin-3-il]-5-fluor-N-[(3S)-3-piperidil]pirimidin-4-amina, 1c, (0,17 g, 0,34 mmol) em DMF (1,5 mL) foi adicionado 2,2,2-trifluoretil triclorometanossulfonato (0,19 g, 0,68 mmol), seguido por $^{i}Pr_2NEt$ (0,24 mL, 1,36 mmol). A temperatura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi vertida em salmoura e extraída duas vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com salmoura, secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (MeOH 0-10%/CH_2Cl_2) deu o produto desejado, 3a, como um sólido branco.

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 8,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,30 - 3,18 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,72 - 1,57 (m, 2H) e 1,51 - 1,40 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 4,6 (M+1) 583,4, (M-1) 581,4.

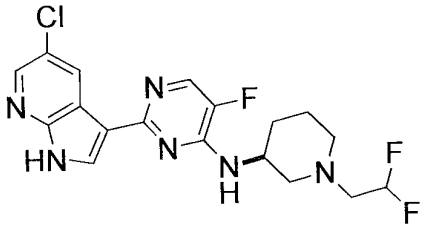
Formação de (*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(1-(2,2,2-trifluoretil)piperidin-3-il)pirimidin-4-amina (668).

A uma solução de 2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-N-[(3S)-1-(2,2,2-trifluoretil)-3-piperidil]pirimidin-4-amina, 3a, (0,10 g, 0,18 mmol) em THF foi adicionada solução de LiOH 1M (0,90 mL, 0,90 mmol). A mistura de reação foi aquecida em micro-ondas a 120°C por 10 minutos. A mistura de reação foi diluída com salmoura, extraída com EtOAc, então com isopropanol 20%/CH_2Cl_2. As fases orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (MeOH 0-10%:CH_2Cl_2) para dar o produto desejado, 1339, como um sólido branco.

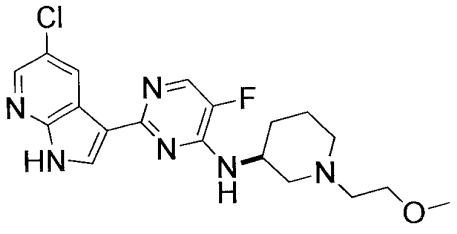
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,32 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,18 - 8,16 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 1H), 3,31 - 3,16 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,40 (t, *J* = 10,2 Hz, 2H), 2,00 - 1,95 (m, 1H), 1,77 - 1,60 (m, 2H) e 1,50 - 1,38 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 3,5 (M+1) 429,4, (M-1) 427,4.

Outros análogos podem ser preparados da mesma maneira que 668:



1



595

Síntese de (*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-*N*-(1-(2,2-difluoretil)piperidin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (1).

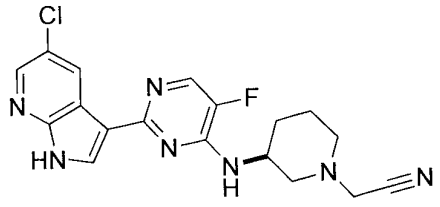
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,47 - 2,25 (m, 2H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,70 - 1,60 (m, 2H) e 1,45 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2,7 (M+1) 411,4, (M-1) 409,4.

(*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-*N*-(1-(2,2-difluoretil)piperidin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (595).

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,32 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 - 8,15 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,10 - 3,06 (m, 1H), 2,82 - 2,78 (m, 1H), 2,57 - 2,50 (m, 2H), 2,11 - 1,95 (m, 3H), 1,71 - 1,63 (m, 2H) e 1,48 - 1,35 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 1,7 (M+1) 405,4, (M-1) 403,4.



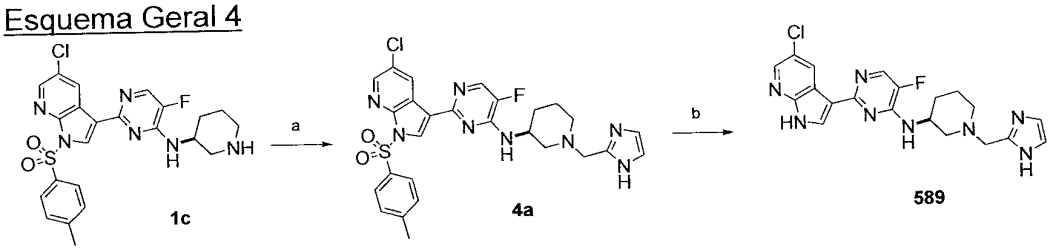
669

(*S*)-2-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-

ilamino)piperidin-1-il)etanonitrila (669).

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,19 - 8,17 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,07 - 3,03 (m, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,29 - 2,10 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,87 - 1,65 (m, 2H) e 1,49 - 1,40 (m, 1H) ppm.; LCMS RT = 2,3 (M+1) 386,1, (M-1) 384,2.

Esquema Geral 4



(a) 1*H*-imidazol-2-carbaldeído, $Na(OAc)_3BH$, HOAc, 1,2-dicloroetano, 60°C (b) 1N LiOH, THF, micro-ondas, 120°C, 10 min

Formação de (*S*)-*N*-(1-((1*H*-imidazol-2-il)metil)piperidin-3-il)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (4a).

A uma solução de 2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[5,4-b]piridin-3-il]-5-fluor-*N*-[(3S)-3-piperidil]pirimidin-4-amina, 1c, (0,16 g, 0,32 mmol) em 1,2-dicloroetano (2 mL) foi adicionado 1*H*-imidazol-2-carbaldeído (0,03 g, 0,36 mmol) seguido por 2 gotas de ácido acético e $Na(OAc)_3BH$ (0,10 g, 0,49 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 18 h. A mistura foi esfriada para temperatura ambiente e diluída com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A fase aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (0-20% $MeOH/CH_2Cl_2$) para dar o produto, 4a.

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 11,83 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,00 - 6,80 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,58 (dd, *J* = 18,9, 13,8 Hz, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,75 - 2,72 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 1,99 - 1,93 (m, 1H), 1,78 - 1,55 (m, 2H) e 1,45 - 1,30 (m, 1H) ppm.

Formação de (*S*)-*N*-(1-((1*H*-imidazol-2-il)metil)piperidin-3-il)-2-(5-

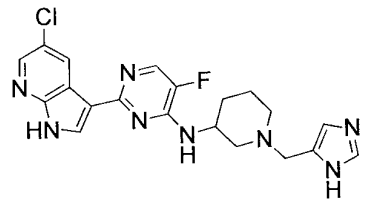
cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (589).

A uma solução de 2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-*N*-[(3S)-1-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-3-piperidil]pirimidin-4-amina, 4a, (0,08 g, 0,13 mmol) em THF (2,5 mL) foi adicionada solução de LiOH 1M (0,67 mL, 0,65 mmol). A mistura de reação foi aquecida em micro-ondas a 120°C por 10 minutos. A mistura foi esfriada para temperatura ambiente e diluída com salmoura. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2, então duas vezes com isopropanol 20%/ CH_2Cl_2. As fases orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas *in vacuo* para dar o produto desejado, 589, como um sólido branco.

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 8,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,30 - 3,18 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,72 - 1,57 (m, 2H) e 1,51 - 1,40 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 1,6 (M+1) 427,4.

Outros análogos que podem ser preparados da mesma maneira que 589:



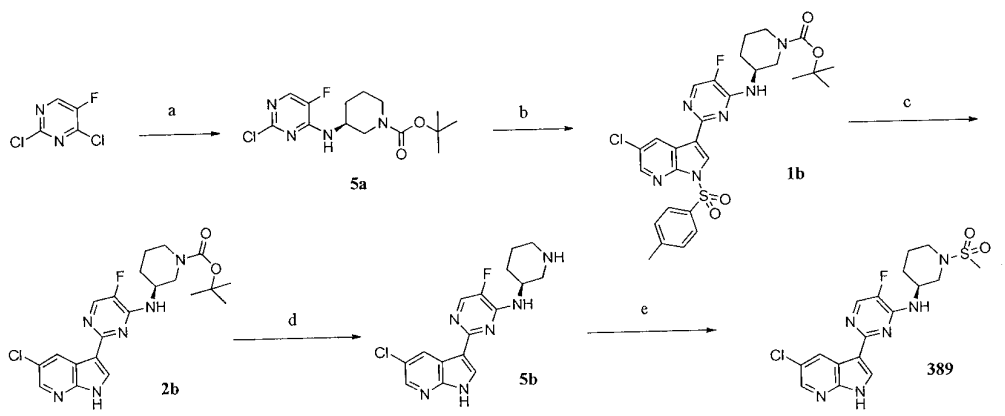
594

N-(1-((1*H*-imidazol-5-il)metil)piperidin-3-il)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (594).

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 11,86 - 11,77 (m, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,57 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,80 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,10 - 1,90 (m, 3H), 1,72 - 1,62 (m, 2H) e 1,51 - 1,35 (m, 1H) ppm;

LCMS RT = 1,6 (M+1) 427,4, (M-1) 425,4.

Esquema Geral 5A



(a) *terc*-butil (3*S*)-3-aminopiperidino-1-carboxilato, base $^{i}Pr_2NEt$, 2-propanol, 80°C (b) 5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina, DME/H_2O, K_2CO_3, tetracis trifenilfosfinopaládio(0), 90°C (c) NaOMe / MeOH (d) isopropanol/HCl (e) cloreto de metanossulfonila, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2/DMF

Formação de *terc*-butil (3S)-3-[(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-il)amino]piperidino-1-carboxilato (5a).

A uma solução de *terc*-butil (3*S*)-3-aminopiperidino-1-carboxilato (8,1 g, 40,4 mmol) e 2,4-dicloro-5-fluor-pirimidina (6,6 g, 39,8 mmol) em isopropanol (80 mL) foi adicionada *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (9,0 mL, 51,7 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 80°C e agitada por 17 horas. Todos os voláteis foram removidos em pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em EtOAc. A camada orgânica foi dividida com água e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante foi dissolvido em CH_2Cl_2 e purificado através de cromatografia de sílica gel (0 - 50% EtOAc /Hexanos) para dar o produto desejado, 5a.

LCMS RT = 3,3 (M+1) 331,1.

Formação de *terc*-butil (3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[5,4-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]piperidino-1-carboxilato (1b).

A uma solução de 5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina (1,8 g, 4,2 mmol) e *terc*-butil (3*S*)-3-[(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-il)amino]piperidino-1-carboxilato, 5a, (1,2 g, 3,7 mmol) em DME (15 mL) e H_2O (5 mL) foi adicionado K_2CO_3 (1,7 g, 12,1

mmol). A mistura foi purgada com nitrogênio por 15 min. À mistura foi adicionado trifenilfosfino paládio (0) (0,2 g, 0,2 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a 90°C por 3 dias. A reação foi esfriada para temperatura ambiente e então diluída com EtOAc / H_2O. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca ($MgSO_4$), filtrada e evaporada até secagem. O resíduo resultante foi dissolvido em CH_2Cl_2 e purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 0-100% /Hexanos) para dar o produto desejado, 1b.

LCMS RT = 4,6 (M+1) 601,2.

Formação de *terc*-butil (3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[5,4-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]piperidino-1-carboxilato (2b).

A uma solução de *terc*-butil (3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[5,4-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]piperidino-1-carboxilato, 1b, (0,93 g, 1,55 mmol) em metanol (10 mL) foi adicionado metóxido de sódio (10 mL de solução 1M). A mistura de reação foi aquecida para 45°C. Após agitar por 30 minutos a reação foi esfriada para temperatura ambiente e extinta através de adição em água. A mistura foi diluída com EtOAc e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 0-100% /Hexanos) para dar o produto desejado, 2b.

LCMS RT = 2,8 (M+1) 447,2.

Formação de (*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amina (5b).

A uma suspensão de *terc*-butil (3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[5,4-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]piperidino-1-carboxilato, 2b, (0,45 g, 1,01 mmol) em isopropanol (3 mL) foi adicionado cloridrato de propan-2-ol (1,5 mL de solução 5M, 7.500 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 80°C e agitada por 3 horas. A mistura foi esfriada para temperatura ambiente e todos os voláteis foram removidos em pressão reduzida. O produto bruto resultante, 5b, foi usado sem purificação adicional.

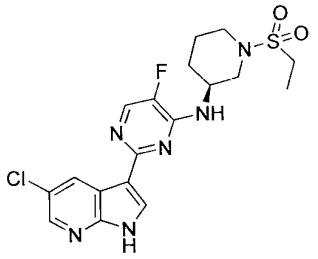
LCMS RT = 1,5 (M+1) 347,1.

Formação de (*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)pirimidin-4-amina (389).

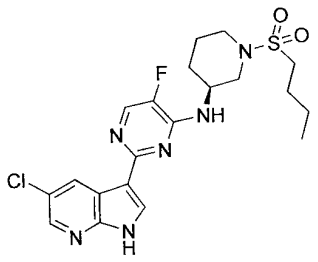
A uma solução de cloridrato de (*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amina, 5b, (0,04 g, 0,11 mmol) em CH_2Cl_2 (1,4 mL) e DMF (0,30 mL) foi adicionada *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (0,30 mL, 1,70 mmol) seguido por cloreto de metanossulfonila (0,02 g. 0,20 mmol). A mistura de reação foi deixada agitar em temperatura ambiente por 17 horas. A mistura foi concentrada *in vacuo,* dissolvida em 1 mL de DMSO e purificada através de HPLC preparativa (formato de amônio 0,1% -H_2O/acetonitrila) para dar o produto desejado, 389.

LCMS RT = 1,8 (M+1) 425,3.

Outros análogos podem ser preparados da mesma maneira que 389:



393



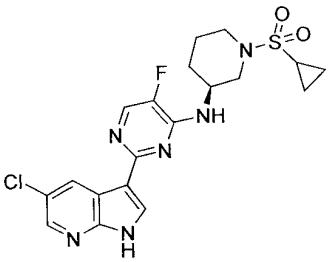
390

(*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-*N*-(1-(etilsulfonil)piperidin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (393).

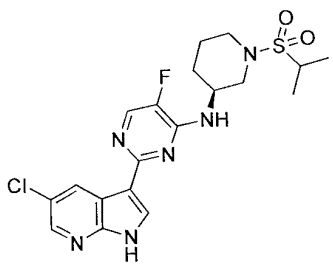
LCMS RT = 1,8 (M+1) 439,3.

(*S*)-*N*-(1-(butilsulfonil)piperidin-3-il)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (390).

LCMS RT = 2,1 (M+1) 467,3.



391



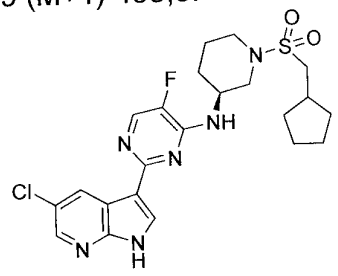
394

(*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-*N*-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (391).

LCMS RT = 1,9 (M+1) 451,3.

(*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(1-(isopropilsulfonil)-piperidin-3-il)pirimidin-4-amina (394).

LCMS RT = 1,9 (M+1) 453,3.

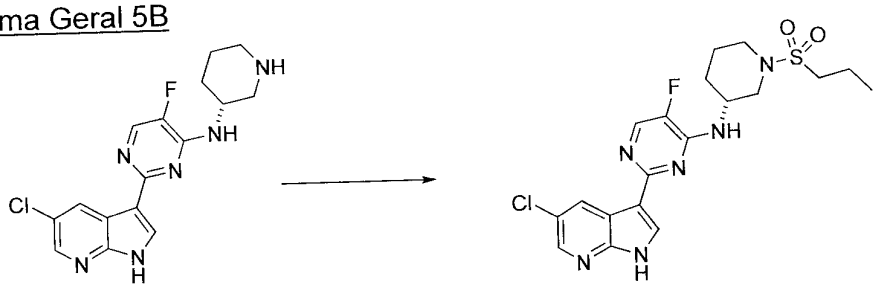


392

(*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-*N*-(1-(ciclopentilmetilsulfonil)piperidin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (392).

LCMS RT = 2,3 (M+1) 493,5.

Esquema Geral 5B



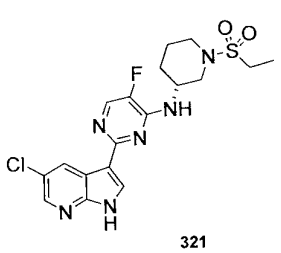
5c 316

Formação de (*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(1-(propilsulfonil)piperidin-3-il)pirimidin-4-amina (316).

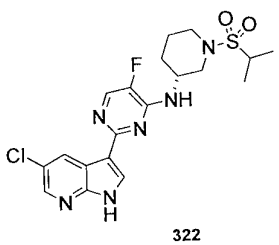
A uma solução de 2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amina, 5c, (0,40 g, 1,15 mmol) em mistura 10:1 de CH_2Cl_2/DMF (8 mL) foi adicionado $^iPr_2NEt$ (0,60 mL, 3,46 mmol) seguido por cloreto de 1-propanossulfonila (0,13 mL, 1,15 mmol). A temperatura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas. O resíduo resultante foi purificado através de HPLC preparativa (TFA 0,1%-H_2O/acetonitrila) para dar o produto desejado, 316.

LCMS RT = 2,5 (M+1) 453,3.

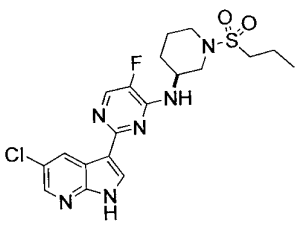
Outros análogos podem ser preparados da mesma maneira que 316:



321



322



306

(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-*N*-(1-(etilsulfonil)piperidin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (321).

LCMS RT = 2,7 (M+1) 439,1.

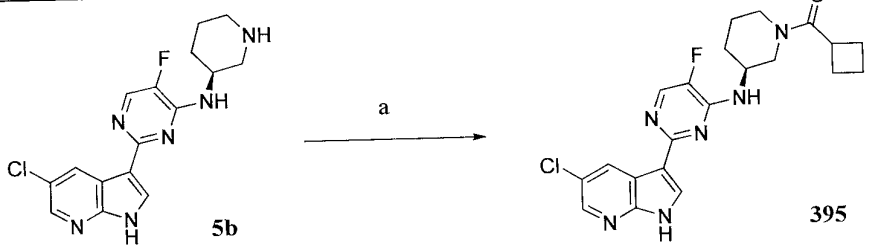
(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(1-(isopropilsulfonil)-piperidin-3-il)pirimidin-4-amina (322).

LCMS RT = 2,9 (M+1) 453,1.

(*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(1-(propilsulfonil)-piperidin-3-il)pirimidin-4-amina (306).

LCMS RT = 2,9 (M+1) 453,2.

Esquema Geral 5C



5b

395

(a)cloreto de ciclobutanocarbonila, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2/DMF

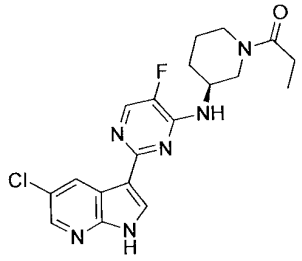
Formação de (*S*)-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)(ciclobutil)metanona (395).

A uma solução de cloridrato de (*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amina, 5b, (0,04 g, 0,11 mmol) em CH_2Cl_2 (1,40 mL) e DMF (300 µ) foi adicionada *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (0,30 mL, 1,70 mmol) seguido por cloreto de ciclobutanocarbonila (0,01 g. 0,12 mmol). A mistura de reação foi deixada agitar em temperatura ambiente por 17 horas. A mistura foi concentrada *in vacuo,* dissolvida em 1 mL de DMSO e purificada através de HPLC preparativa (formato de amônio 0,1% -H_2O/acetonitrila) para dar o produto desejado, 395.

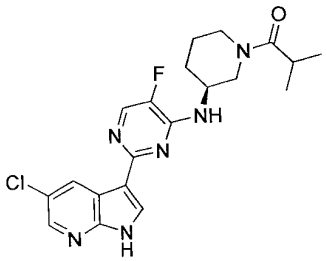
LCMS RT = 1,9 (M+1) 429,3.

Outros análogos podem ser preparados da mesma maneira que

395:



435



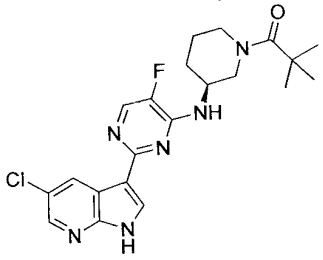
436

(*S*)-1-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona (435).

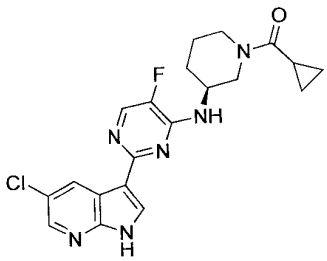
LCMS RT = 1,8 (M+1) 403,4.

(*S*)-1-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (436)

LCMS RT = 1,9 (M+1) 417,4.



437



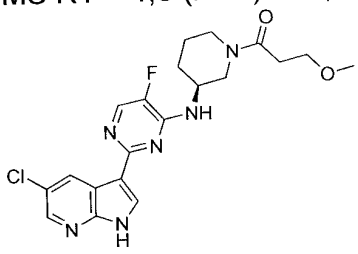
451

(*S*)-1-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (437)

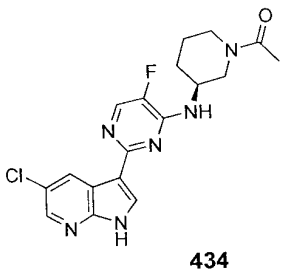
LCMS RT = 2,0 (M+1) 431,4.

(*S*)-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona (451)

LCMS RT = 1,8 (M+1) 415,4.



396



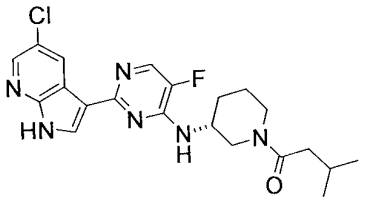
434

(*S*)-1-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-metoxipropan-1-ona (396)

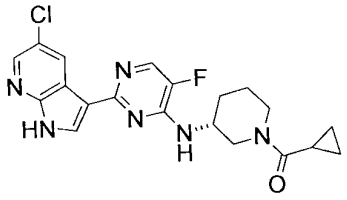
LCMS RT = 1,7 (M+1) 433,3.

(*S*)-1-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)etanona (434)

LCMS RT = 1,6 (M+1) 389,4.



318



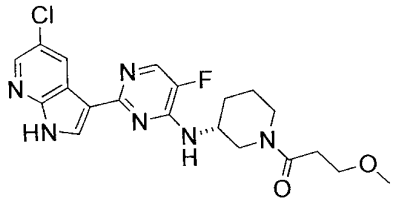
317

(*R*)-1-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (318)

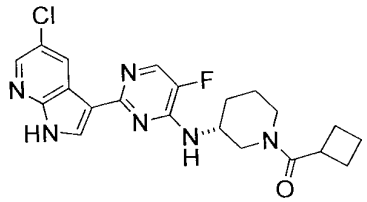
LCMS RT = 2,9 (M+1) 431,1.

(*R*)-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona (317)

LCMS RT = 2,7 (M+1) 415,1.



320



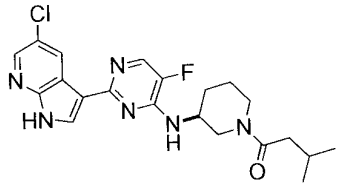
319

(*R*)-1-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-metoxipropan-1-ona (320)

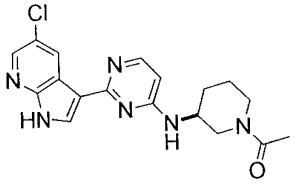
LCMS RT = 2,5 (M+1) 433,1.

(*R*)-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)(ciclobutil)metanona (319)

LCMS RT = 2,8 (M+1) 429,1.



332



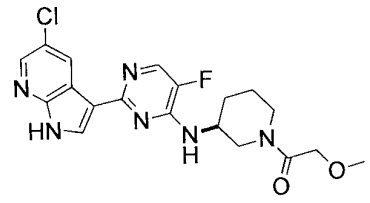
485

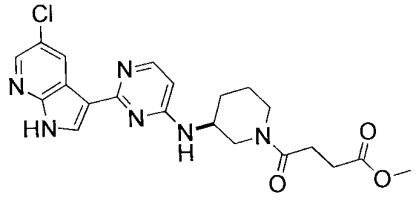
(*S*)-1-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (332)

LCMS RT = 2,0 (M+1) 431,2.

(*S*)-1-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)etanona (485)

LCMS RT = 1,9 (M+1) 371,5.





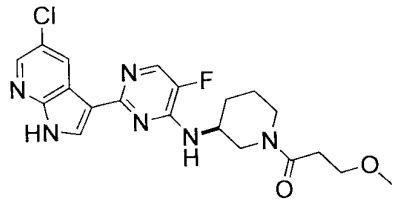
486 **487**

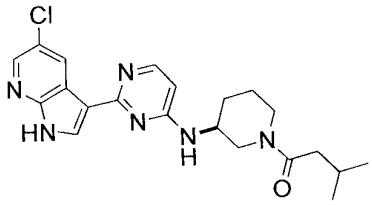
(*S*)-1-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-2-metoxietanona (486)

LCMS RT = 1,9 (M+1) 401,5.

(*S*)-metil 4-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-4-oxobutanoato (487)

LCMS RT = 2,0 (M+1) 443,9.





488 **489**

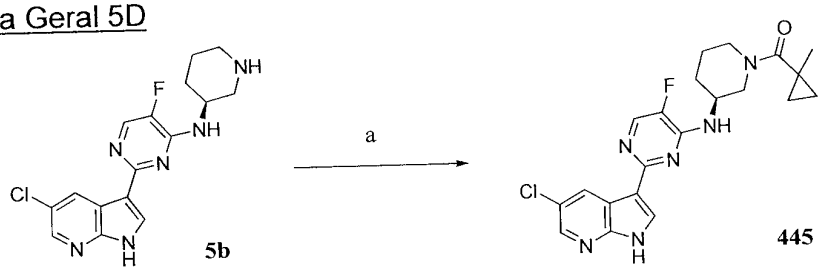
(*S*)-1-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-metoxipropan-1-ona (488)

LCMS RT = 1,9 (M+1) 415,5.

(*S*)-1-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (489)

LCMS RT = 2,1 (M+1) 413,5.

Esquema Geral 5D



5b **445**

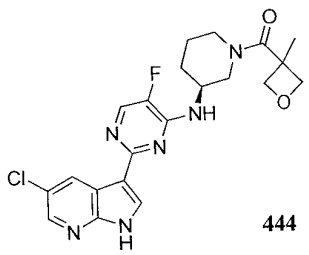
(a) ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico, EDAC-HCl, HOBt, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2/DMF

Formação de (*S*)-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)(1-metilciclopropil)metanona (445)

A uma solução de cloridrato de (*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amina, 5b, (0,04 g, 0,10 mmol) em CH_2Cl_2 (1,4 mL) e DMF (0,3 mL) foi adicionada *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (0,3 mL, 1,72 mmol), seguido por cloridrato de 3-(etiliminometilenoamino)-*N,N*-dimetil-propan-1-amina (0,02 g, 0,12 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,12 mmol) e ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico (0,01 g, 0,12 mmol). A mistura foi concentrada *in vacuo,* dissolvida em 1 mL de DMSO e purificada através de HPLC preparativa (formato de amônio 0,1%-H_2O/acetonitrila) para dar o produto desejado, 445.

LCMS RT = 2,1 (M+1) 429,5.

Análogos que podem ser preparados da mesma maneira que 445:

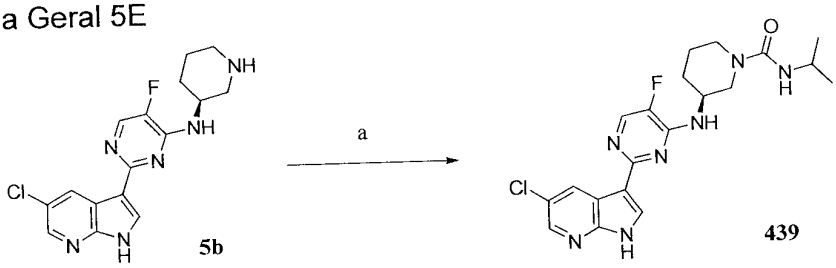


444

(*S*)-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)(3-metiloxetan-3-il)metanona (444)

LCMS RT = 1,7 (M+1) 445,4.

Esquema Geral 5E



5b 439

(a) isocianatopropano, $^iPr_2NEt$, CH_2Cl_2/DMF

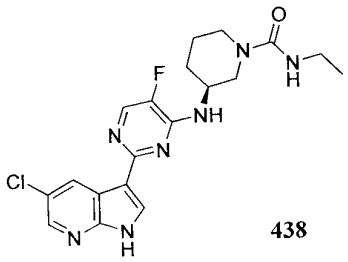
Formação de (*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-N-isopropilpiperidino-1-carboxamida (439).

A uma solução de cloridrato de (S)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-

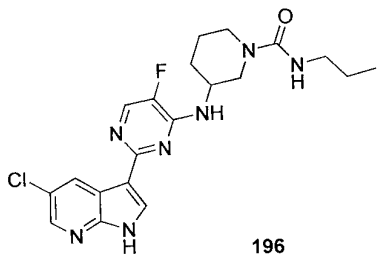
b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amina, 5b, (0,042 g, 0,100 mmol) em CH_2Cl_2 (1,4 mL) e DMF (0,3 mL) foi adicionada *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (0,300 mL, 1,720 mmol) seguido por isocianatopropano (0,120 mmol). A temperatura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas. A mistura foi concentrada *in vacuo,* dissolvida em 1 mL de DMSO e purificada através de HPLC preparativa (formato de amônio 0,1%-H_2O/acetonitrila) para dar o produto desejado, 439,

LCMS RT = 1,8 (M+1) 432,4.

Outros análogos podem ser preparados da mesma maneira que 439:



438



196

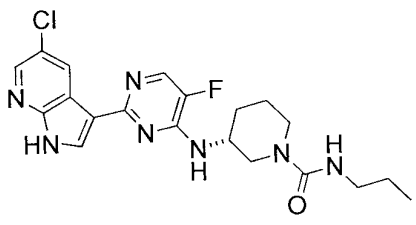
(*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-*N*-etilpiperidino-1-carboxamida (438).

LCMS RT = 1,7 (M+1) 418,4.

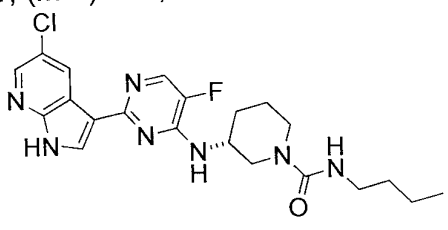
Formação de 3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-*N*-propilpiperidino-1-carboxamida (196).

A uma solução de 2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amina, 5b, (0,020 g, 0,058 mmol) em mistura 1:1 de CH_2Cl_2/piridina (2 mL) foi adicionado propilisocianato (0,005 mL, 0,058 mmol). A temperatura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. O resíduo resultante foi purificado através de HPLC preparativa (TFA 0,1%-H_2O/acetonitrila) para dar o produto desejado, 196.

LCMS RT = 2,6 (M+1) 432,1, (M-1) 430,1.



324



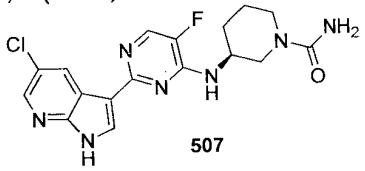
323

(*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-*N*-propilpiperidino-1-carboxamida (324).

LCMS RT = 2,6 (M+1) 432,2.

(*S*)-*N*-butil-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidino-1-carboxamida (323).

LCMS RT = 2,7 (M+1) 446,2.

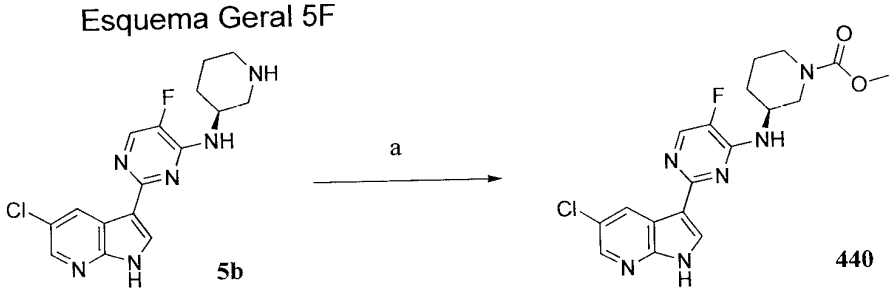


507

(S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidino-1-carboxamida (507).

LCMS (Tampão de TFA): Rt 1,69 min, ES^+ 390.

Esquema Geral 5F



5b 440

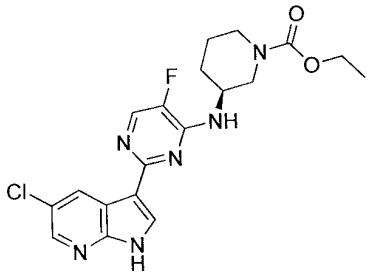
(a) metilcloroformato, $^iPr_2NEt$, CH_2Cl_2/DMF

Formação de (*S*)-metil 3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidino-1-carboxilato (440).

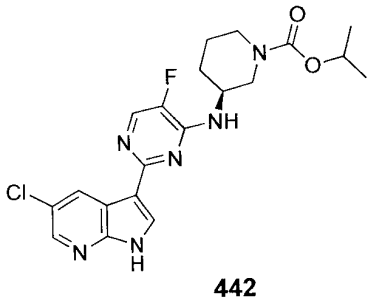
A uma solução de cloridrato de (S)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amina, 5b, (0,042 g, 0,100 mmol) em CH_2Cl_2 (1,4 mL) e DMF (0,3 mL) foi adicionada *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (0,300 mL, 1,720 mmol) seguido por cloroformato de metila (0,009 g, 0,120 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas. A mistura foi concentrada *in vacuo,* dissolvida em 1 mL de DMSO e purificada através de HPLC preparativa (formato de amônio 0,1%-H_2O/acetonitrila) para dar o produto desejado, 440.

LCMS RT = 1,8 (M+1) 405,4.

Análogos que podem ser preparados da mesma maneira que 440:



441



442

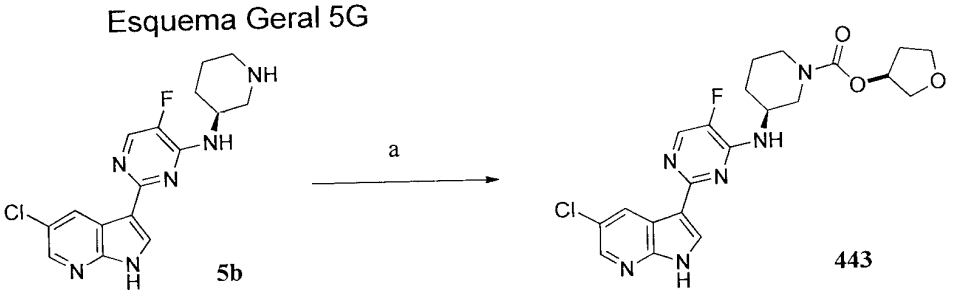
(*S*)-etil 3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidino-1-carboxilato (441).

LCMS RT = 1,9 (M+1) 419,4.

(*S*)-isopropil 3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidino-1-carboxilato (442).

LCMS RT = 2,1 (M+1) 433,4.

Esquema Geral 5G



5b 443

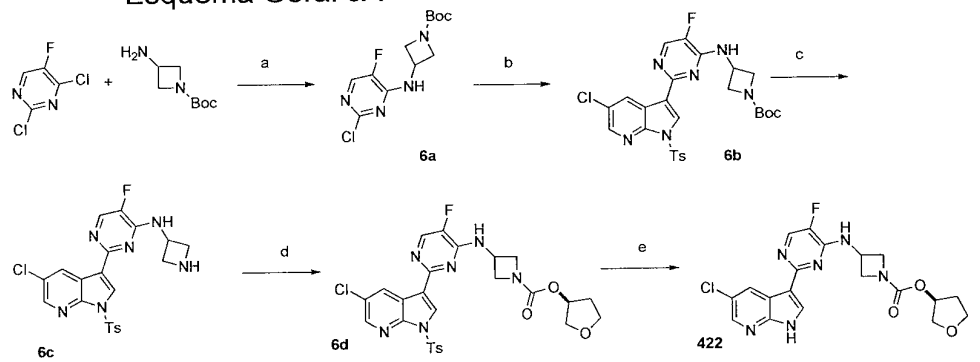
(a) (2,5-dioxopirrolidin-1-il) [(3S)-tetraidrofuran-3-il] carbonato, $^{i-}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2/DMF

Formação de (*S*)-((*S*)-tetraidrofuran-3-il) 3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidino-1-carboxilato (443).

A uma solução de cloridrato de (S)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(piperidin-3-il)pirimidin-4-amina, 5b, (0,042 g, 0,100 mmol) em CH_2Cl_2 (1,4 mL) e DMF (0,3 mL) foi adicionada *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (0,300 mL, 1,720 mmol) seguido por (2,5-dioxopirrolidin-1-il) [(3*S*)-tetraidrofuran-3-il] carbonato (0,028 g, 0,120 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas. A mistura foi concentrada *in vacuo,* dissolvida em 1 mL de DMSO e purificada através de HPLC preparativa (formato de amônio 0,1% -H_2O/acetonitrila) para dar o produto desejado, 443.

LCMS RT = 1,8 (M+1) 463,3.

Esquema Geral 6A



(a) $^{i}Pr_2NEt$, THF (b) $Pd(PPh_3)_4$, 2M Na_2CO_3 80°C (c) 4N H-Cl/dioxana, MeOH, 80°C (d) (*S*)-2,5-carbonato de dioxopirrolidin-1-il tetrai-drofuran-3-ila, $^{i}Pr_2NEt$, THF (e) NaOMe 25%/MeOH ou LiOH 1M, 150°C, micro-ondas, 10 min.

Formação de *terc*-butil 3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-ciclobutilcarbamato (6a).

Uma mistura de 2,4-dicloro-5-fluor-pirimidina (0,97 g, 5,81 mmol) e $^{i}Pr_2NEt$ (2,53 mL, 14,50 mmol) em THF (50 mL) foi tratada com *terc*-butil 3-aminoazetidino-1-carboxilato (1,00 g, 5,81 mmol) e agitada em temperatura ambiente até estar completa através de LCMS. A mistura foi concentrada até secagem, então diluída com água e extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 e concentradas *in vacuo* para dar um óleo que foi purificado através de cromatografia de sílica gel (éter de petróleo 0-100%/gradiente de EtOAc). Remoção do solvente sob pressão reduzida deu 3,36 g (89% de rendimento) de um sólido branco após secagem a vácuo.

LCMS: RT = 3,2 min, ES^+ 303.

Formação de *terc*-butil 3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)azetidino-1-carboxilato (6b).

Uma solução de *terc*-butil 3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-ciclobutilcarbamato, 6a, (0,39 g, 1,28 mmol) e 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina (0,60 g, 1,39 mmol) em DME (10 mL) e Na_2CO_3 2M (5 mL) foi desgaseificada com argônio (3x vácuo e enchimento por trás) então tratada com $Pd(PPh_3)_4$ catalítica e a mistura

aquecida a 80°C sob argônio. Após 3 h o solvente foi concentrado para um volume reduzido, então diluído com EtOAc e filtrado através de florisila (almofada de 40 mL) e lavado com EtOAc. O solvente foi concentrado in vacuo e o resíduo escuro resultante purificado com cromatografia em sílica gel (éter de petróleo 0-100%/gradiente de EtOAc) para dar 230 mg (32% de rendimento) de 6b, como sólido branco-rosa.

LCMS: RT = 4,7 min, ES^+ 573.

Formação de cloridrato de *N*-(azetidin-3-il)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (6c).

Uma suspensão de *terc*-butil 3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)azetidino-1-carboxilato, 6b, (0,23 g, 0,40 mmol) em metanol (10 mL) foi tratada com HCl 4N/dioxana (5 mL, 20 mmol) então aquecida a 80°C por 30 minutos. O solvente foi removido e o resíduo seco sob vácuo para dar 240 mg de um sólido que foi usado sem purificação.

LCMS RT = 2,4 min, ES^+ 473.

Formação de (*S*)-tetraidrofuran-3-il 3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)azetidino-1-carboxilato (422).

Uma suspensão de cloridrato de *N*-(azetidin-3-il)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina, 6c, (0,06 g, 0,11 mmol) em THF (1 mL) foi tratada com $^iPr_2NEt$ (0,30 mL, 1,70 mmol) então (*S*)-2,5-dioxopirrolidin-1-il tetraidrofuran-3-il carbonato sólido (0,03 g, 0,11 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente e então extinta com 200 µL de morfolina e evaporada até secar para dar (*S*)-tetraidrofuran-3-il 3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)azetidino-1-carboxilato, 6d, que foi usado sem purificação.

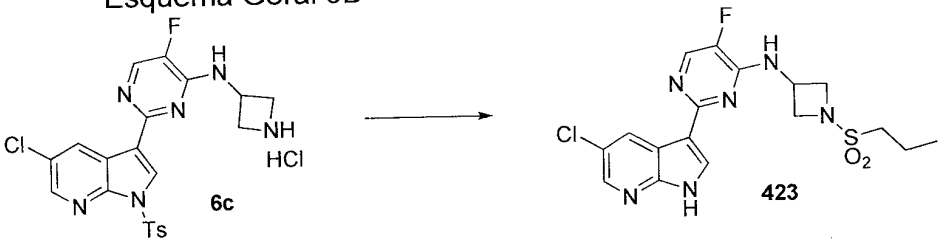
LCMS RT = 3,8 min, ES^+ 588.

(*S*)-tetraidrofuran-3-il 3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)azetidino-1-carboxilato, 6d, foi dissolvido em metanol (2 mL) e então tratado com metóxido de sódio 25%/metanol (0,5 ml) e aquecido a 60°C em tubo vedado. LCMS mostrou reação completa após

10 minutos. A solução resultante foi extinta com solução de NH_4Cl saturada aquosa (0,5 ml), então evaporada até secagem e o resíduo dissolvido em DMSO e purificado através de HPLC reversa (tampão de formato de amônio) para dar 25,9 mg (55% de rendimento) do produto desejado, 422, como um sólido.

LCMS RT = 1,8 min, ES^+ 433.

Esquema Geral 6B

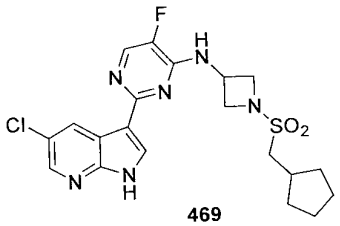


Formação de 2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(1-(propilsulfonil)azetidin-3-il)pirimidin-4-amina (423).

A uma suspensão agitada de cloridrato de *N*-(azetidin-3-il)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina, 6c, (0,055 g, 0,110 mmol) em THF (1 mL) foi adicionado $^iPr_2NEt$ (0,300 mL, 1,720 mmol) seguido por cloreto de propano-1-sulfonila (0,012 mL, 0,108 mmol). A mistura de solução amarelo claro homogênea resultante foi aquecida a 50°C por uma hora, momento quando LCMS mostrou reação completa. Morfolina (0,20 mL) foi adicionada e a solução evaporada até secagem. O resíduo resultante foi dissolvido em metanol (2 mL) então tratado com metóxido de sódio 25% /metanol (0,5 mL) e aquecido a 60°C em tubo vedado por 10 minutos. A solução resultante foi extinta com solução de NH_4Cl aquosa saturada (0,5 mL), então evaporada até secagem. O resíduo resultante foi dissolvido em DMSO e purificado através de HPLC de fase reversa (tampão de formato de amônio) para dar 19,8 mg (43% de rendimento) do produto desejado, 423, como um sólido.

LCMS RT = 2,6 min, ES^+ 425.

Outros análogos que podem ser preparados de uma maneira similar a 423:

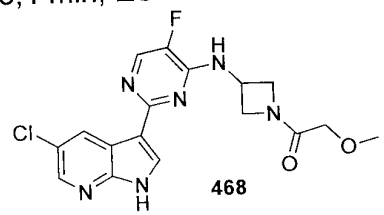


469

Formação de 2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-*N*-(1-(ciclopentil-metilsulfonil)azetidin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (469).

A uma solução agitada de cloridrato de *N*-(azetidin-3-il)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina, 6c, (0,03 g, 0,06 mmol) em diclorometano (1 mL) foi adicionado $^{i}Pr_2NEt$ (0,33 µL, 1,90 mmol) seguido por cloreto de ciclopentilmetanossulfonila (0,01 g, 0,06 mmol). A mistura resultante foi agitada 30 minutos em temperatura ambiente, momento quando LCMS mostrou reação completa. Morfolina (0,20 mL) foi adicionada e a solução evaporada até secagem. O resíduo resultante foi dissolvido em metanol (2 mL) então tratado com metóxido de sódio 25%/metanol (0,5 mL) e aquecido a 60°C em tubo vedado por 10 minutos. A solução foi extinta com solução de NH_4Cl aquosa saturada (0,5 ml), então evaporada até secagem. O resíduo resultante foi dissolvido em DMSO e purificado através de HPLC de fase reversa (tampão de formato de amônio) para dar 27,4 mg (88% de rendimento) do produto desejado, 469, como um sólido.

LCMS RT = 3,1 min, ES^+ 465.

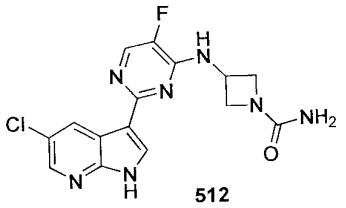


468

Formação de 1-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)azetidin-1-il)-2-metoxietanona (468).

De acordo com o procedimento para o composto 469 uso de cloreto de metoxiacetila deu 11,7 mg (51% de rendimento) de 468, como um sólido branco.

LCMS RT = 1,6 min, ES^+ 390.



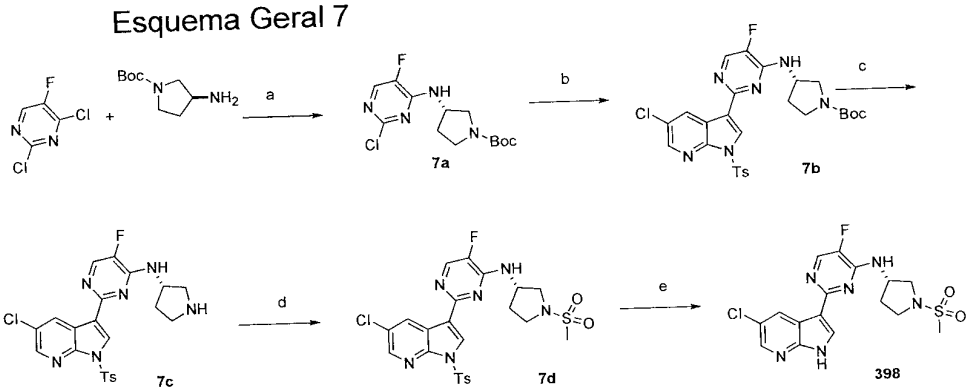
512

Formação de 3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)azetidino-1-carboxamida (512).

De acordo com o procedimento para o composto 469 uso de 61mg (0,11mmol) de 6c e isocianatotrimetilsilano (15,14 µL, 0,11 mmol) deu 87 mg (79% de rendimento) de 512, como um sólido branco:

LCMS RT = 2,4 min, ES^+ 362.

Esquema Geral 7



(a) 2,4-dicloro-5-fluorpirimidina, $^iPr_2NEt$, THF (b) 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina, $Pd(PPh_3)_4$, 2M Na_2CO_3 90°C (c) HCl 4N /dioxana, MeOH, 80°C; (d) cloreto de metanossulfonila, $^iPr_2NEt$, THF, RT (e) NaOMe 25%/MeOH ou LiOH 1M, 150°C, micro-ondas, 10 min.

Formação de (*S*)-terc-butil 3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)pirrolidino-1-carboxilato (7a).

A uma mistura de 2,4-dicloro-5-fluor-pirimidina (1,75 g, 10,48 mmol) e $^iPr_2NEt$ (3,27 mL, 18,78 mmol) em THF (50 mL) foi adicionado *terc*-butil (3*S*)-3-aminopirrolidino-1-carboxilato (1,83 mL, 10,48 mmol) em THF (2 mL). A solução resultante foi deixada agitar em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi concentrada até secagem, diluída com diclorometano e lavada com água. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 e concentrada *in vacuo* para dar 3,41g de 7a, como um sólido espumante branco.

LCMS RT = 3,0 min. ES^+ 317.

Formação de (*S*)-terc-butil 3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)pirrolidino-1-carboxilato (7b).

Uma solução de 5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina (2,41 g, 5,60 mmol) e *terc*-butil (3S)-3-[(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-il)amino]pirrolidino-1-carboxilato, 7a, (1,69 g, 5,30 mmol) em DME (34 mL) e Na_2CO_3 2M (8,5 mL) foi desgaseificada com nitrogênio (5 min) então tratada com $Pd(PPh_3)_4$ (0,31 g, 0,27 mmol) então aquecida a 90°C da noite para o dia. A solução escura resultante foi filtrada em florisila, lavada com EtOAc, então concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel éter de petróleo (0-100%): gradiente de EtOAc. Remoção do solvente sob pressão reduzida deu 1,33g (42% de rendimento) de um sólido branco após secagem a vácuo.

LCMS RT = 4,4 min. ES^+ 588.

Formação de 2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-*N*-[(3S)-pirrolidin-3-il]pirimidin-4-amina (7c).

Uma solução de *terc*-butil (3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[5,4-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]pirrolidino-1-carboxilato, 7b, (1,33 g, 2,27 mmol) em THF (25 mL) foi tratada com cloreto de hidrogênio (12 mL de solução 4M em dioxana, 48,00 mmol) em temperatura ambiente. A reação foi então aquecida a 90°C até que LCMS mostrou que a reação estava completa. A mistura foi concentrada até secagem, então seca sob vácuo para dar 1,04 g (88% de rendimento) de 7c, como um sólido castanho.

LCMS RT = 2,3 min. ES^+ 487.

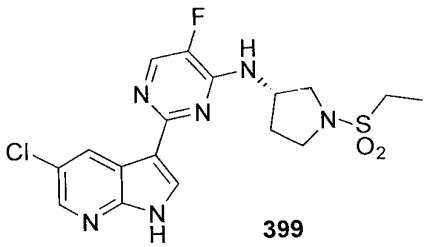
Formação de (*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)pirimidin-4-amina (398).

A uma suspensão agitada de cloridrato de 2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-*N*-[(3S)-pirrolidin-3-il]pirimidin-4-amina, 7c, (0,05 g, 0,10 mmol) em THF (1 mL) foi adicionado $^iPr_2NEt$ (0,10 mL, 0,57 mmol) seguido por cloreto de etanossulfonila (0,04 mL, 0,57 mmol).

A mistura amarelo claro homogênea resultante foi aquecida a 50°C por uma hora, momento quando LCMS mostrou reação completa. Morfolina (0,20 mL) foi adicionada e a solução evaporada até secagem. O resíduo resultante foi dissolvido em metanol (2 mL) então tratado com metóxido de sódio 25%/metanol (0,5 mL) e aquecido a 60°C em um tubo vedado até que LCMS mostrou que a reação estava completa. A solução resultante foi extinta com NH_4Cl saturada aquosa (0,5 mL), então evaporada até secar. O resíduo foi dissolvido em DMSO e purificado através de HPLC de fase reversa (tampão de formato de amônio) para dar 15,8 mg (37% de rendimento) de 398, como um sólido.

LCMS RT = 1,7 min. ES^+ 411,

Outros análogos que podem ser preparados de uma maneira similar a 398:

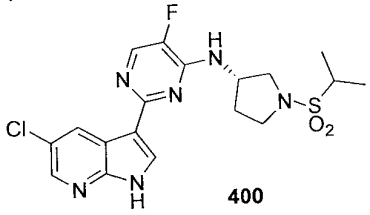


399

Formação de (*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-*N*-(1-(etilsulfonil)pirrolidin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (399).

De acordo com o procedimento para o composto 398 uso de 50 mg (0,10mmol) de 7c e cloreto de etanossulfonila (54 µL, 0,57 mmol) deu 21,7mg (49% de rendimento) de 399, como um sólido.

LCMS RT = 1,8 min. ES^+ 425.



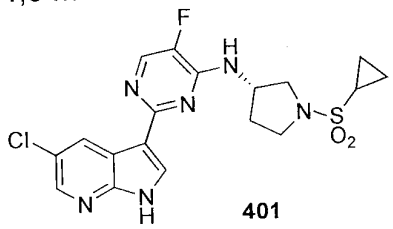
400

Formação de (*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(1-(isopropilsulfonil)pirrolidin-3-il)pirimidin-4-amina (400).

De acordo com o procedimento para o composto 398 uso de cloreto de 2-propanessufonila (82 mg, 0,57 mmol) deu17,9 mg (39% de rendi-

mento) de 400, como um sólido.

LCMS RT = 1,9 min. ES^+ 439.

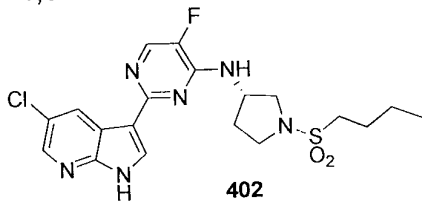


401

Formação de (*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-*N*-(1-(ciclopropilsulfonil)pirrolidin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (401).

De acordo com o procedimento para o composto 398 uso de cloreto de ciclopropanossulfonila (81 mg, 0,57 mmol) deu 17,1 mg (37% de rendimento) de 401, como um sólido.

LCMS RT = 1,9 min. ES^+ 437.

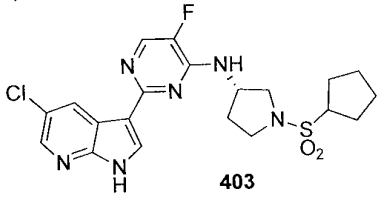


402

Formação de (*S*)-*N*-(1-(butilsulfonil)pirrolidin-3-il)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (402).

De acordo com o procedimento para o composto 398 uso de 1-butanossulfonila (90 mg, 0,57 mmol) deu 21mg (45% de rendimento) de 402, como um sólido.

LCMS RT = 2,1 min. ES^+ 453.

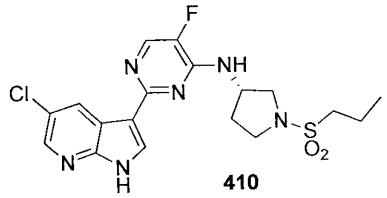


403

Formação de (*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-N-(1-(ciclopentilsulfonil)pirrolidin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (403).

De acordo com o procedimento para o composto 398 uso de cloreto de ciclopentanossulfonila (97 mg, 0,57 mmol) deu 9,7 mg (20% de rendimento) de 403, como um sólido.

LCMS RT = 2,1 min. ES^+ 465.

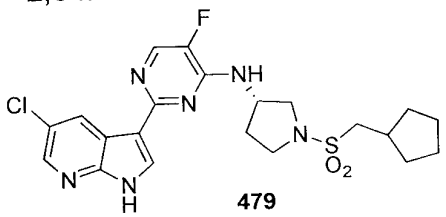


410

Formação de (S)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-N-(1-(propilsulfonil)pirrolidin-3-il)pirimidin-4-amina (410).

De acordo com o procedimento para o composto 398 uso de cloreto de propilsulfonila (20 mg, 0,14 mmol) deu 15,5 mg (36% de rendimento) de 410, como um sólido.

LCMS RT = 2,0 min. ES^+ 439.

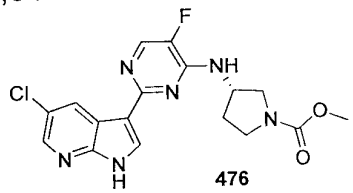


479

Formação de (S)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-N-(1-(ciclopentilmetilsulfonil)pirrolidin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (479).

De acordo com o procedimento para o composto 398 uso de cloreto de ciclopentil sulfonila (30 mg, 0,16 mmol) deu 26,7 mg (58% de rendimento) de 479, como um sólido.

LCMS RT = 2,3 min. ES^+ 479.

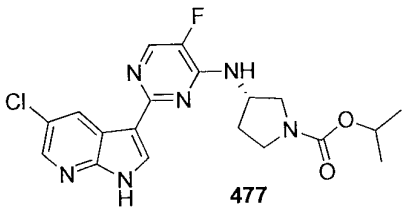


476

Formação de (*S*)-metil 3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)pirrolidino-1-carboxilato (476).

De acordo com o procedimento para o composto 398 uso de metilcloroformato (20 mg, 0,21 mmol) deu 13,6 mg (52% de rendimento) de 476, como um sal de ácido trifluoracético após purificação com HPLC preparativa.

LCMS (tampão de formato de amônio) RT = 2,6 min. ES^+ 391.

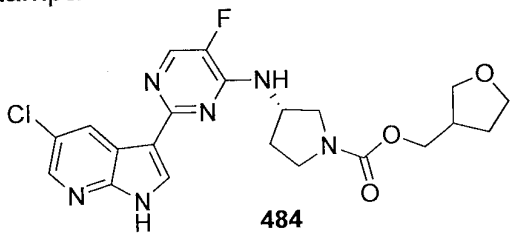


477

Formação de (*S*)-isopropil 3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)pirrolidino-1-carboxilato (477).

De acordo com o procedimento para o composto 476 uso de cloroformato de isopropila (20mg, 0,21 mmol) deu 11,3 mg (42% de rendimento) de 477, como um sal do ácido trifluoracético após purificação com HPLC preparativa.

LCMS (tampão de formato de amônio) RT = 2,0 min. ES^+ 419.

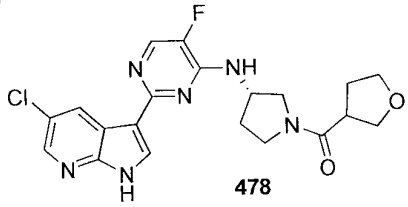


484

Formação de (3*S*)-(tetraidrofuran-3-il)metil 3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)pirrolidine-1-carboxilato (484).

De acordo com o procedimento para o composto 398 uso de 2,5-dioxopirrolidin-1-il (tetraidrofuran-3-il)metil carbonato (0,023 g, 0,096 mmol) deu 5,7 mg (10% de rendimento) de 484, como um sal do ácido trifluoracético após purificação com HPLC preparativa.

LCMS (tampão de formato de amônio) RT = 2,6 min. ES^+ 461.

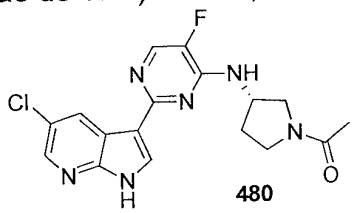


478

Formação de ((*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(tetraidrofuran-3-il)metanona (478).

De acordo com o procedimento para o composto 398 uso do ácido tetraidrofuran-3-carboxílico (35 mg, 0,30 mmol) deu 22,2mg (52% de rendimento) de 478, como um sólido.

LCMS (Tampão de TFA) RT = 1,6 min. ES^+ 431.

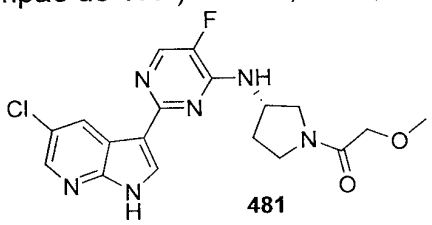


480

Formação de (*S*)-1-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)etanona (480).

De acordo com o procedimento para o composto 398 uso de cloreto de acetila (45 uL, 0,64 mmol) deu 4,2 mg (18% de rendimento) de 480, como um sólido.

LCMS (Tampão de TFA) RT = 1,6 min, ES^+ 375.

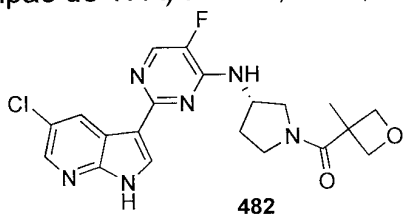


481

Formação de (*S*)-1-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)-2-metoxietanona (481).

De acordo com o procedimento para o composto 398 uso de cloreto de metoxiacetila (50 mg, 0,46 mmol) deu 8,6 mg (33% de rendimento) de 481, como um sólido.

LCMS (Tampão de TFA) RT = 1,6 min, ES^+ 405.

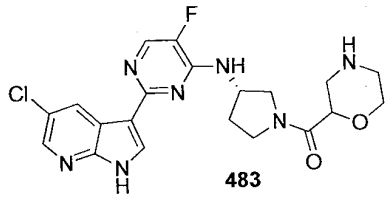


482

Formação de (*S*)-(3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(3-metiloxetan-3-il)metanona (482).

De acordo com o procedimento para o composto 398 uso de ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico (15 mg, 0,13 mmol) deu 17,7 mg (42% de rendimento) de 482, como um sólido.

LCMS (Tampão de TFA) RT =1,6 min, ES^+ 431.



483

Formação de ((*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(morfolin-2-il)metanona (483).

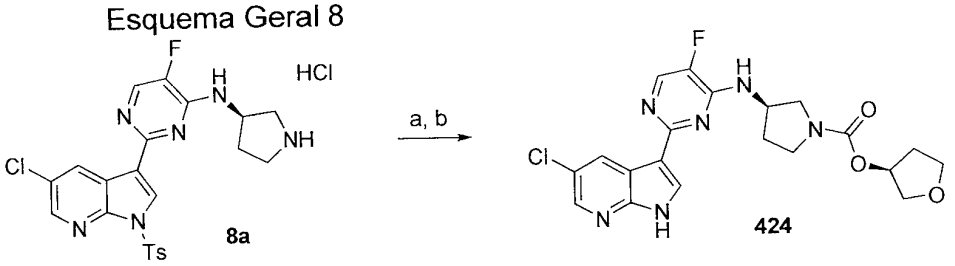
De acordo com o procedimento para o composto 398 uso do ácido 2-carboxílico (25mg, 0,11 mmol) deu 3,6mg (8% de rendimento) de 483 como um sólido.

LCMS (Tampão de TFA): Rt 1,4 min, ES^+ 446.

Usando um procedimento equivalente àquele para a preparação de 7c, o outro enantiômero (8a) pode ser obtido.

Análogos que podem ser preparados a partir do composto 8a.

Esquema Geral 8



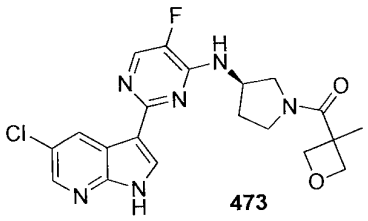
8a 424

(a) (*S*)-2,5-dioxopirrolidin-1-il tetraidrofuran-3-il carbonato, ^{i}-Pr_2NEt, THF, RT (b) NaOMe 25%/MeOH ou LiOH 1M, 150°C, micro-ondas, 10 min.

Formação de (*R*)-((*S*)-tetraidrofuran-3-il) 3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)pirrolidino-1-carboxilato (424).

De acordo com o procedimento para o composto 398 uso de (*R*)-*terc*-butil 3-aminopirrolidino-1-carboxilato e (*S*)-2,5-dioxopirrolidin-1-il tetraidrofuran-3-il carbonato deu 19,8mg (47% de rendimento) de 424 como um sólido.

LCMS (Tampão de TFA) RT = 1,8 min, ES^+ 447.

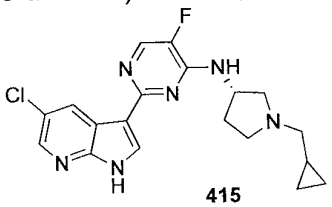


473

Formação de (*R*)-(3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)(3-metiloxetan-3-il)metanona (473).

De acordo com o procedimento para o composto 482 uso de cloridrato de (*R*)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(pirrolidin-3-il)pirimidin-4-amina, 8a, e ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico (50 mg, 0,46 mmol) deu 18,6 mg (44% de rendimento) de 473, como um sólido.

LCMS (Tampão de TFA) RT = 1,6 min, ES^+ 431.

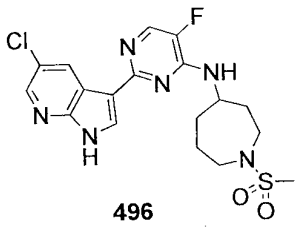


415

Formação de (*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-N-(1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (415).

Uma solução de cloridrato de (*S*)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(pirrolidin-3-il)pirimidin-4-amina, 7c, (0,05 g, 0,10 mmol) em metanol (3 mL) foi tratada com ciclopropano carboxaldeído (0,30 mmol), cianoboroidreto de sódio (0,30 mmol) e acetato de potássio (0,04 g, 0,30 mmol), então agitada a 60°C até a reação estar completa. Trabalho aquoso deu um óleo que foi dissolvido em metanol (2 mL), então tratado com metóxido de sódio 25%/metanol (0,5 mL) e aquecido a 60° c em um tubo vedado. LCMS mostrou reação completa. A solução resultante foi extinta com solução de NH_4Cl aquosa saturada (0,5 mL0, então evaporada até secar e o resíduo dissolvido em DMSO e purificado através de HPLC de fase reversa (tampão de formato de amônio) para dar 6,2mg (17% de rendimento) de 415 como um sólido.

LCMS RT = 1,5 min, ES^+ 387.

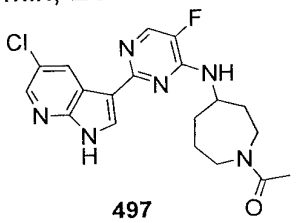


496

Formação de *N*-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-il)-1-(metilsulfonil)azepan-4-amina (496).

De acordo com o procedimento para o composto 398 uso de cloreto de etanossulfonila deu o produto desejado, 496, como um sólido.

LCMS RT = 1,8 min, ES^+ 439.

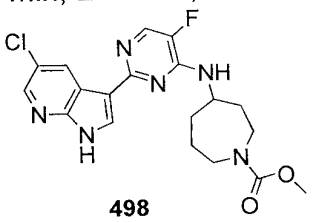


497

Formação de 1-(4-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)azepan-1-il)etanona (497).

De acordo com o procedimento para o composto 398 uso de cloreto de acetila deu o produto desejado, 497, como um sólido.

LCMS RT = 1,7 min, ES^+ 403,

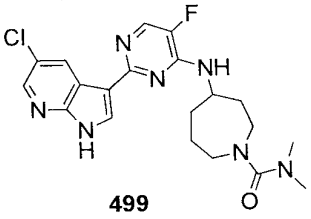


498

Formação de metil 4-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)azepane-1-carboxilato (498).

De acordo com o procedimento para o composto 398 uso de cloroformato de metila deu o produto desejado, 498, como um sólido.

LCMS RT = 1,9 min, ES^+ 419.



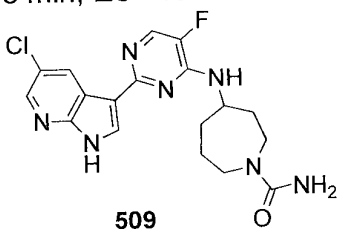
499

Formação de 4-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-

fluorpirimidin-4-ilamino)-*N,N*-dimetilazepane-1-carboxamida (499).

De acordo com o procedimento para o composto 398 uso de cloreto de dimetil carbamoíla deu o produto desejado, 499, como um sólido.

LCMS RT = 1,8 min, ES^+ 432.

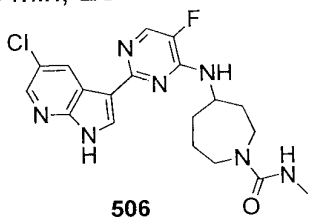


509

Formação de 4-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)azepano-1-carboxamida (509).

De acordo com o procedimento para o composto 398 uso de trimetilsililisocianato deu o produto desejado, 509, como um sólido.

LCMS RT = 1,6 min, ES^+ 404.



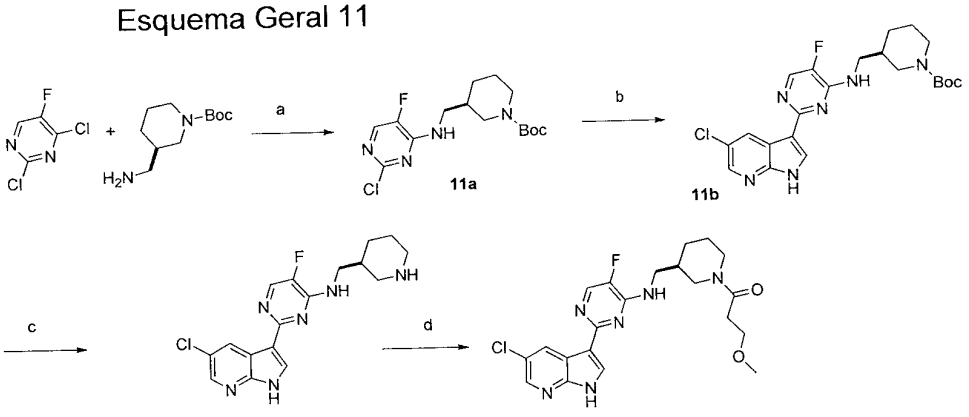
506

Formação de 4-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-*N*-metilazepano-1-carboxamida (506).

De acordo com o procedimento para o composto 398 uso de isocianato de metila deu o produto desejado, 506, como um sal de cloridrato após tratamento com HCl/dioxana.

LCMS RT = 2,1 min, ES^+ 418.

Esquema Geral 11



11a **11b** **11c** **327**

(a) $^{i}Pr_2NEt$, THF (b) 5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina, $Pd(Ph_3P)_4$, Na_2CO_3, DME, 130°C (c) HCl/dioxana, CH_2Cl_2 (d) cloreto de 3-metoxipropanola, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2/DMF

Formação de (*R*)-*terc*-butil 3-((2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)-piperidino-1-carboxilato (11a).

A uma solução de 2,4-dicloro-5-fluorpirimidina (0,43 g, 2,59 mmol) e (*R*)-*terc*-butil 3-(aminometil)piperidino-1-carboxilato (0,56 g, 2,59 mmol) em THF (50 mL) foi adicionado $^{i}Pr_2NEt$ (0,45 mL, 2,59 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 80°C por 8h. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 5-30% /hexanos) para dar o produto desejado, 11a.

LCMS (M+1) 345,1.

Formação de (*R*)-*terc*-butil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (11b)

A uma solução desgaseificada de 5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina (0,71 g, 1,65 mmol), (*R*)-*terc*-butil 3-((2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)-piperidino-1-carboxilato, 11a, (1,19 g, 3,60 mmol) e K_2CO_3 aquoso (2,48 mL de solução 2M, 4,97 mmol) em THF (30 mL) foi adicionado bis(tri-*terc*-butilfosfino)paládio(0) (0,17 g, 0,33 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada por mais 15 min. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas, concentrada *in vacuo*, e o resíduo bruto resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 10%-80%/hexanos) para dar o produto desejado, 11b.

LCMS (M+1) 461,4, (M-1) 460,7.

Formação de 2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(piperidin-3-ilmetil)pirimidin-4-amina (11c).

A uma solução de (*R*)-*terc*-butil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato, 11b, (0,13 g, 2,8 mmol) em MeOH 5%/CH_2Cl_2 foi adicionado 0,7 ml de solução 4N de HCl/dioxana. A temperatura de reação foi agitada em temperatura ambi-

ente por 12 horas. O precipitado resultante foi filtrado e usado sem purificação adicional.

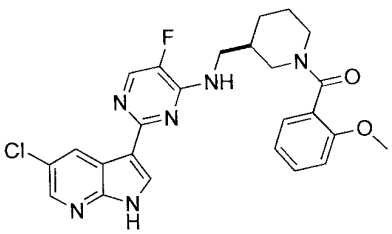
LCMS (M+1) 361,1.

Formação de (*R*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3-metoxipropan-1-ona (327).

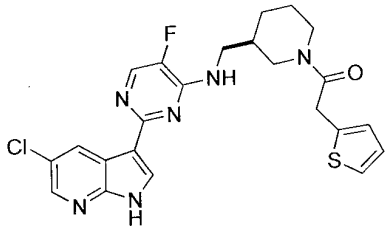
A uma solução de 2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(piperidin-3-ilmetil)pirimidin-4-amina, 11c, (0,04 g, 0,11 mmol) em uma mistura 10:1 deCH_2Cl_2/DMF (1 mL) foram adicionados $^iPr_2NEt$ (0,058 mL, 0,33 mmol) e 3-cloreto de metoxipropanoíla (0,02 g, 0,17 mmol). Após 12 horas, o solvente foi concentrado *in vacuo* e o produto bruto resultante foi purificado através de HPLC preparativa (0,1%TFA-H_2O/acetonitrila) para dar o produto desejado, 327,

LCMS (M+1) 447,3.

Outros análogos podem ser preparados da mesma maneira que 327:



113



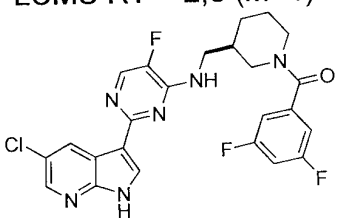
104

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-metoxifenil)metanona (113).

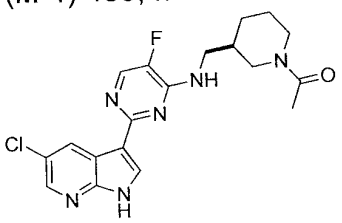
LCMS RT = 2,9 (M+1) 479,4, (M-1) 477,6.

(*R*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-(tiofen-2-il)etanona (104).

LCMS RT = 2,8 (M+1) 485,3, (M-1) 483,4.



108



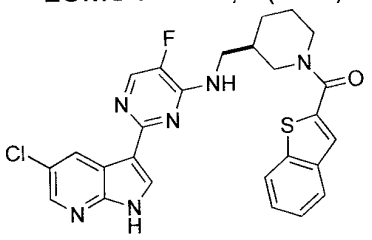
111

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(3,5-difluorfenil)metanona (108).

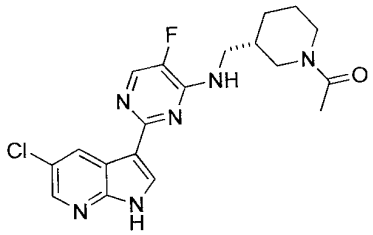
LCMS RT = 2,1 (M+1) 501,3.

(*R*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)etanona (111).

LCMS RT = 2,5 (M+1) 403,4.



107



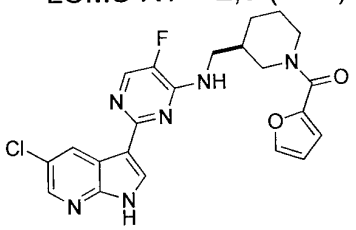
37

(*R*)-benzo[*b*]tiofen-2-il(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)metanona (107).

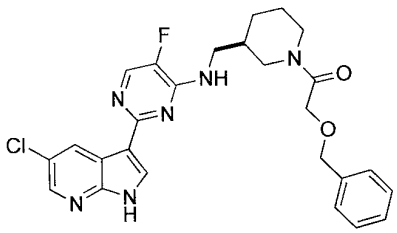
LCMS RT = 3,2 (M+1) 521,3.

(*S*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)etanona (37).

LCMS RT = 2,5 (M+1) 403,3.



102



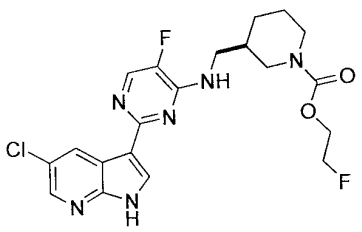
106

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(furan-2-il)metanona (102).

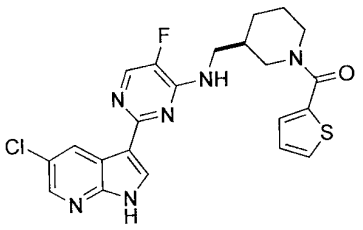
LCMS RT = 2,7 (M+1) 455,3, (M-1) 453,3.

(*R*)-2-(benziloxi)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)etanona (106).

LCMS RT = 3,0 (M+1) 509,3, (M-1) 507,5.



126



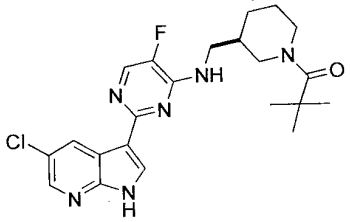
97

(*R*)-2-fluoretil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (126).

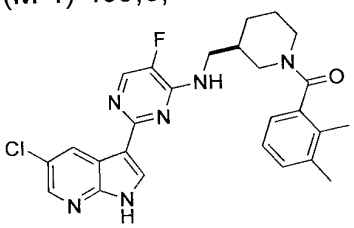
LCMS RT = 2,1 (M+1) 451,4.

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(tiofen-2-il)metanona (97).

LCMS RT = 2,9 (M+1) 471,2, (M-1) 469,6,



105



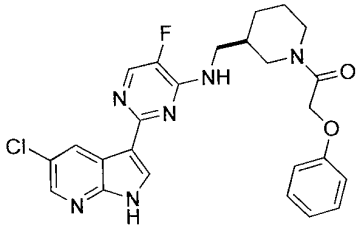
157

(*R*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (105).

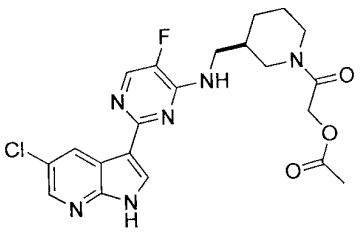
LCMS RT = 3,0 (M+1) 445,3, (M-1) 443,4.

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2,3-dimetilfenil)metanona (157).

LCMS RT = 2,0 (M+1) 493,1.



94



110

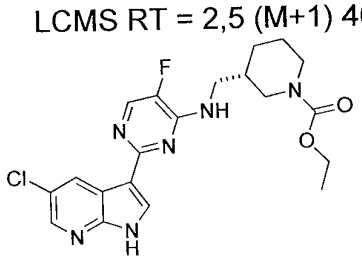
(*R*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-fenoxietanona (94).

LCMS RT = 2,9 (M+1) 495,3, (M-1) 493,5.

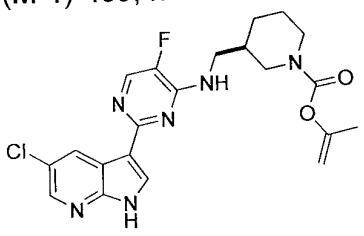
(*R*)-2-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-

ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil etanoato (110).

LCMS RT = 2,5 (M+1) 461,3, (M-1) 459,4.



33



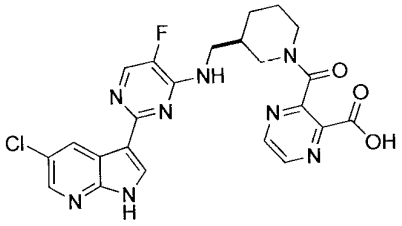
74

(*S*)-etil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (33).

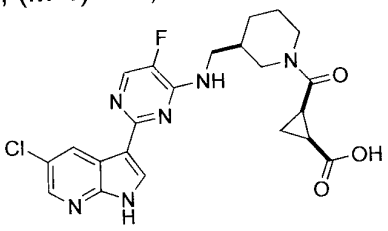
LCMS RT = 3,0 (M+1) 433,3, (M-1) 431,4.

(*R*)-prop-1-en-2-il 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (74).

LCMS RT = 3,1 (M+1) 445,2, (M-1) 443,4.



82



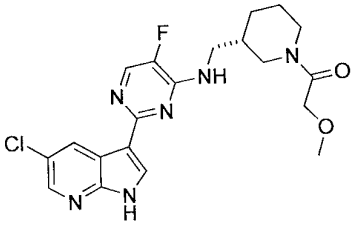
83

Ácido (*R*)-3-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carbonil)pirazino-2-carboxílico (82).

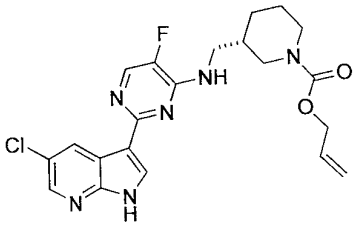
LCMS RT = 1,6 (M+1) 511,3.

Ácido (1*S*,2*R*)-2-((R)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carbonil)ciclopropanocarboxílico (83).

LCMS RT = 1,6 (M+1) 473,4.



45



17

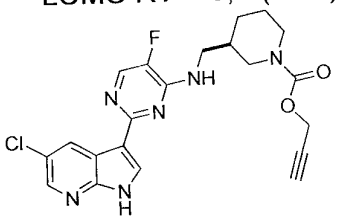
(*S*)-1-(3-((2-(5-Cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-

ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-metoxietanona (45).

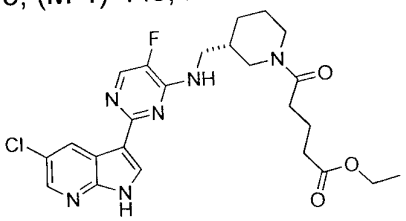
LCMS RT = 2,4 (M+1) 433,3, (M-1) 431,4.

(*S*)-Alil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (17).

LCMS RT = 3,1 (M+1) 445,3, (M-1) 443,4.



122



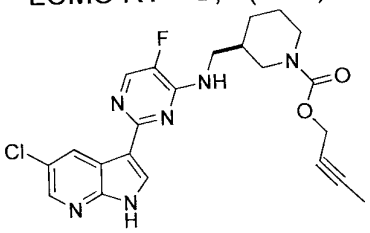
19

(*R*)-Prop-2-inil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (122).

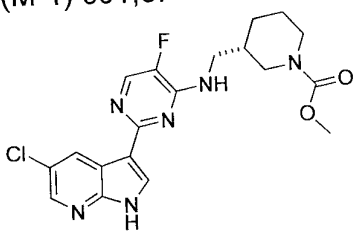
LCMS RT = 2,9 (M+1) 443,3, (M-1) 441,5.

(*S*)-Etil 5-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-5-oxopentanoato (19).

LCMS RT = 2,8 (M+1) 503,4, (M-1) 501,5.



127



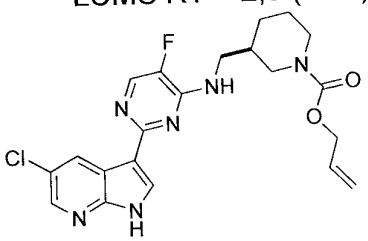
23

(*R*)-But-2-inil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (127).

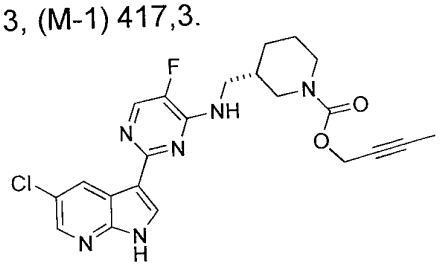
LCMS RT = 3,1 (M+1) 457,3, (M-1) 455,6,

(*S*)-Metil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (23).

LCMS RT = 2,8 (M+1) 419,3, (M-1) 417,3.



119



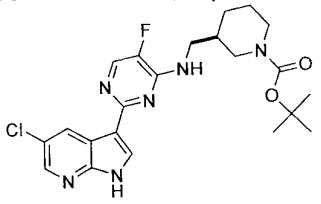
30

(*R*)-Alil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (119).

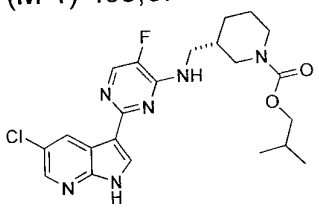
LCMS RT = 3,1 (M+1) 445,4, (M-1) 443,5.

(*S*)-But-2-inil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (30).

LCMS RT = 3,1 (M+1) 457,3, (M-1) 455,6.



15



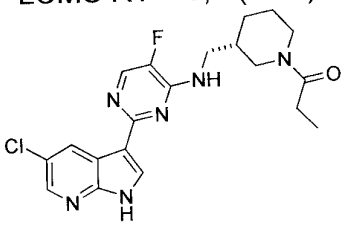
28

(*R*)-*terc*-butil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (15).

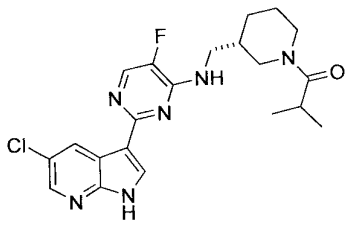
LCMS RT = 2,7 (M+1) 461,3.

(*S*)-isobutil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (28).

LCMS RT = 3,3 (M+1) 461,4.



32



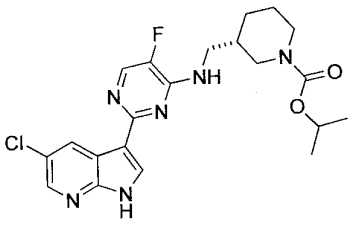
34

(*S*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona (32).

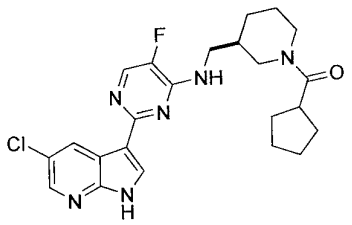
LCMS RT = 1,9 (M+1) 417,2.

(*S*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (34).

LCMS RT = 3,2 (M+1) 447,4, (M-1) 445,5.



35



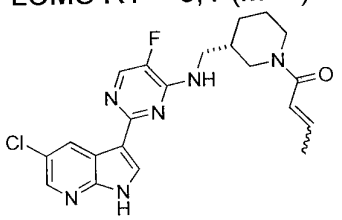
99

(*S*)-isopropil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (35).

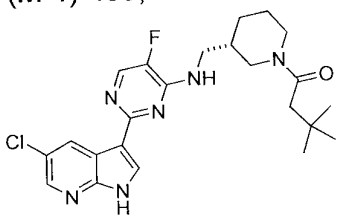
LCMS RT = 3,0 (M+1) 447,3, (M-1) 445,4.

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona (99).

LCMS RT = 3,1 (M+1) 457,3, (M-1) 455,4.



41



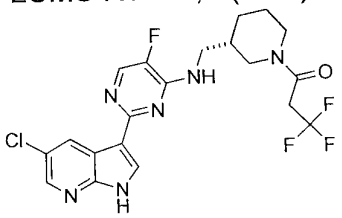
42

(*S*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (41)

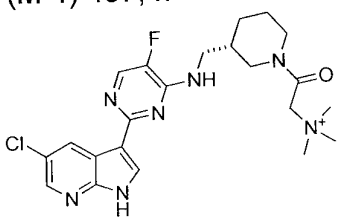
LCMS RT = 2,7 (M+1) 429,3, (M-1) 427,4.

(*S*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona (42)

LCMS RT = 3,1 (M+1) 459,3, (M-1) 457,4.



44



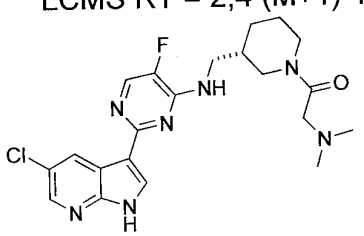
43

(*S*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3,3,3-trifluorpropan-1-ona (44)

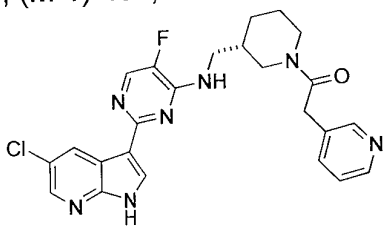
LCMS RT = 2,8 (M+1) 471,3, (M-1) 469,4.

(*S*)-2-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-*N,N,N*-trimetil-2-oxoetanamino (43)

LCMS RT = 2,4 (M+1) 460,3, (M-1) 458,5.



46



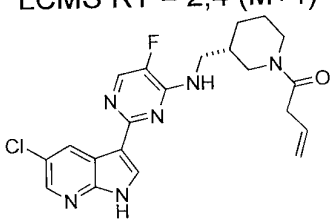
47

(*S*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona (46)

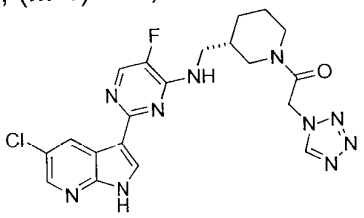
LCMS RT = 2,2 (M+1) 446,4, (M-1) 444,5.

(*S*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-(piridin-3-il)etanona (47)

LCMS RT = 2,4 (M+1) 480,3, (M-1) 478,6.



49



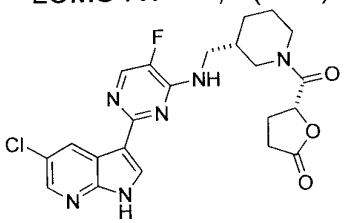
48

(*S*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)but-3-en-1-ona (49)

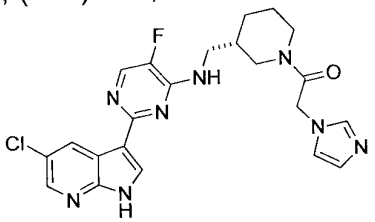
LCMS RT = 2,7 (M+1) 429,3, (M-1) 427,4.

(*S*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-(1H-tetrazol-1-il)etanona (48)

LCMS RT = 2,4 (M+1) 471,3, (M-1) 469,4.



51



50

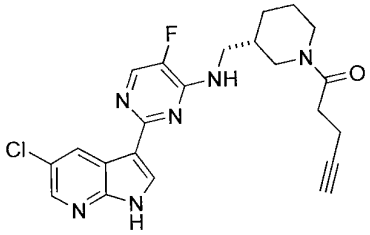
(*R*)-5-((S)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carbonil)diidrofuran-2(3H)-ona (51)

LCMS RT = 1,7 (M+1) 472,9.

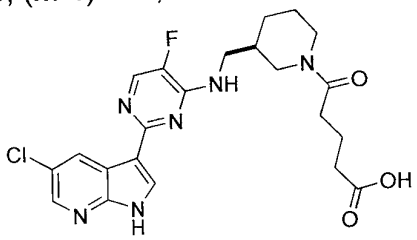
(*S*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4

ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanona (50)

LCMS RT = 2,3 (M+1) 469,3, (M-1) 467,4.



52



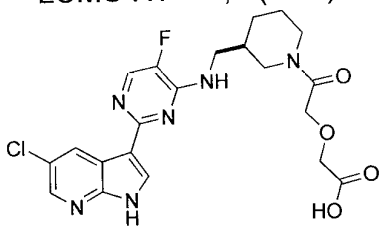
53

(*S*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)pent-4-in-1-ona (52)

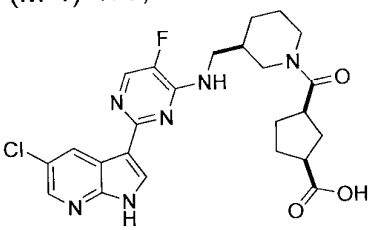
LCMS RT = 1,9 (M+1) 441,3.

Ácido (*R*)-5-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-5-oxopentanoico (53)

LCMS RT = 1,8 (M+1) 475,3, (M-1) 473,4.



54



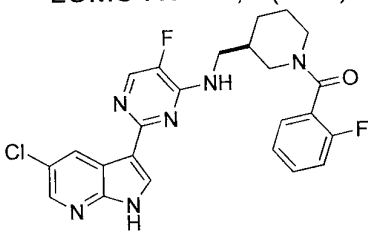
55

Ácido (*R*)-2-(2-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetoxi)etanoico (54)

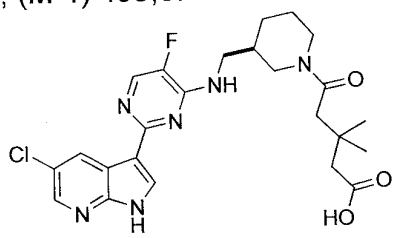
LCMS RT = 1,7 (M+1) 477,3, (M-1) 475,4.

Ácido (1*S*, 3*R*)-3-((*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carbonil)ciclopentanecarboxílico (55)

LCMS RT = 2,5 (M+1) 501,3, (M-1) 499,6.



58



80

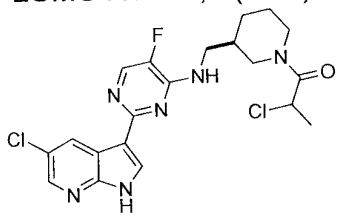
(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-

ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-fluorfenil)metanona (58)

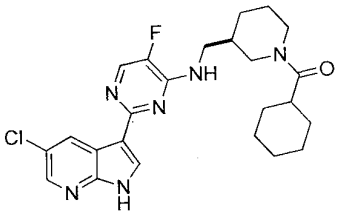
LCMS RT = 2,9 (M+1) 483,3, (M-1) 481,5.

Ácido (*R*)-5-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3,3-dimetil-5-oxopentanoico (80)

LCMS RT = 1,9 (M+1) 503,3.



93



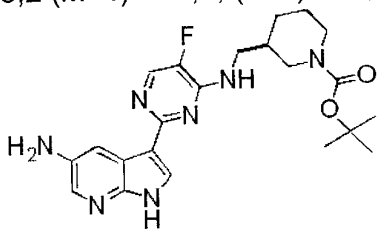
95

2-cloro-1-((*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona (93)

LCMS RT = 2,9 (M+1) 451,2, (M-1) 449,4.

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(cicloexil)metanona (95)

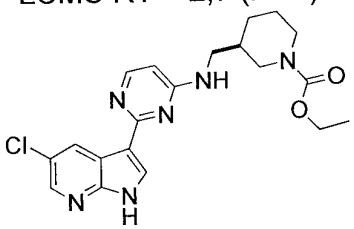
LCMS RT = 3,2 (M+1) 471,3, (M-1) 449,4.



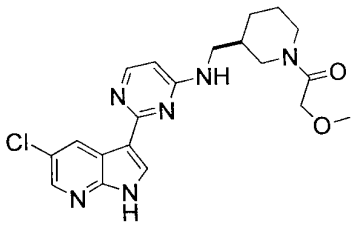
114

(*R*)-*terc*-butil 3-((2-(5-amino-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (114)

LCMS RT = 2,7 (M+1) 461,3.



495



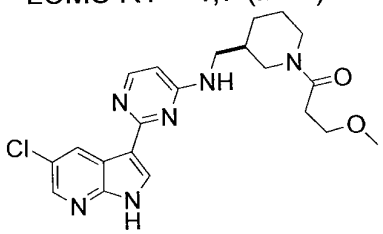
491

(*R*)-etil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (495)

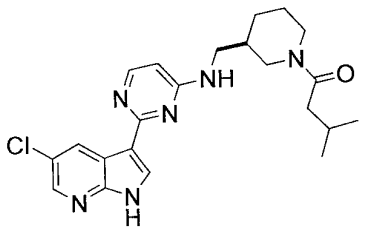
LCMS RT = 1,7 (M+1) 385,4.

(*R*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-metoxietanona (491)

LCMS RT = 1,7 (M+1) 415,4.



493



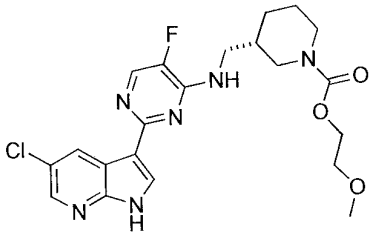
494

(*R*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3-metoxipropan-1-ona (493)

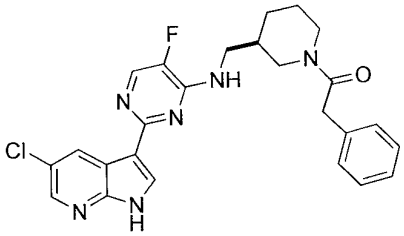
LCMS RT = 1,7 (M+1) 429,5.

(*R*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (494)

LCMS RT = 1,9 (M+1) 427,5.



24



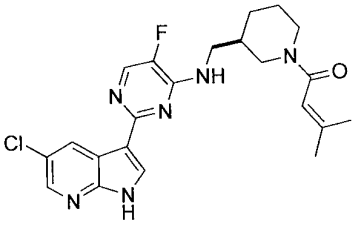
56

(*S*)-2-metoxietil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (24)

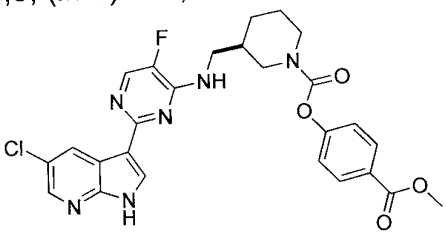
LCMS RT = 2,8 (M+1) 463,2, (M-1) 461,3.

(*R*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-feniletanona (56)

LCMS RT = 2,9 (M+1) 479,3, (M-1) 477,4.



57



63

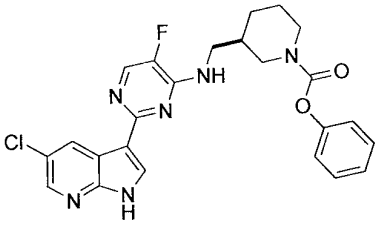
(*R*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-

ilamino)metil)piperidin-1-il)-3-metilbut-2-en-1-ona (57)

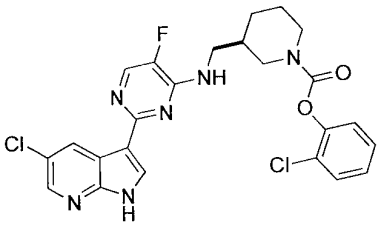
LCMS RT = 2,8 (M+1) 443,3, (M-1) 441,4.

(*R*)-4-(metoxicarbonil)fenil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (63)

LCMS RT = 3,2 (M+1) 539,3, (M-1) 537,4.



68



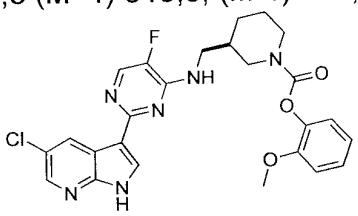
70

(*R*)-fenil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (68)

LCMS RT = 3,2 (M+1) 481,4, (M-1) 479,4.

(*R*)-2-clorofenil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (70)

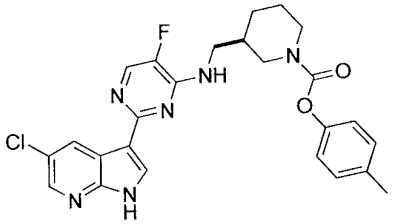
LCMS RT = 3,3 (M+1) 515,3, (M-1) 513,3.



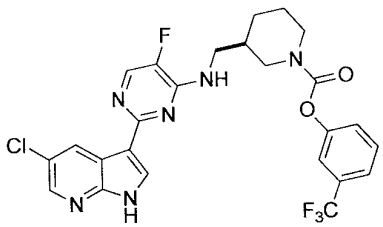
69

(*R*)-2-metoxifenil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (69)

LCMS RT = 3,2 (M+1) 511,3.



71



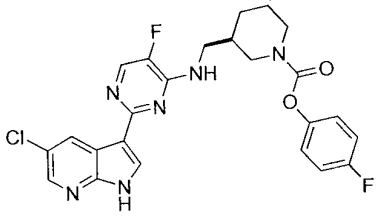
72

(*R*)-p-tolil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (71)

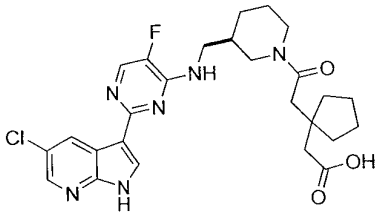
LCMS RT = 3,4 (M+1) 495,3, (M-1) 493,4.

(*R*)-3-(trifluormetil)fenil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (72)

LCMS RT = 3,5 (M+1) 549,3, (M-1) 547,4.



73



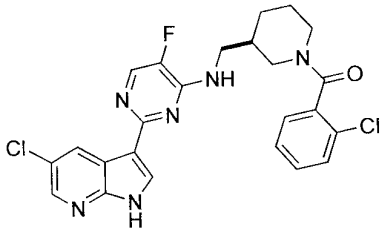
81

(*R*)-4-fluorfenil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (73)

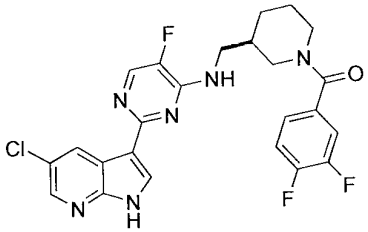
LCMS RT = 3,3 (M+1) 499,3, (M-1) 497,4.

Ácido (*R*)-2-(1-(2-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)ciclopentil)etanoico (81)

LCMS RT = 2,0 (M+1) 529,3.



84



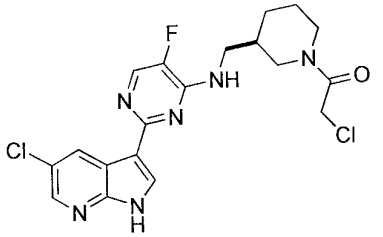
85

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-clorofenil)metanona (84)

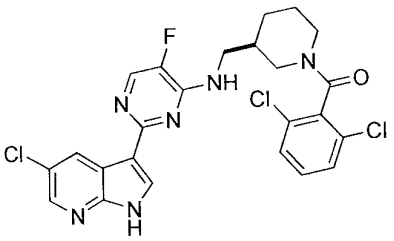
LCMS RT = 2,0 (M+1) 499,4.

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(3,4-difluorfenil)metanona (85)

LCMS RT = 2,1 (M+1) 501,3.



92



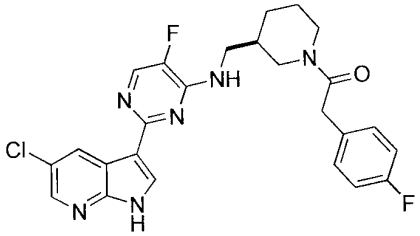
96

(*R*)-2-cloro-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)etanona (92)

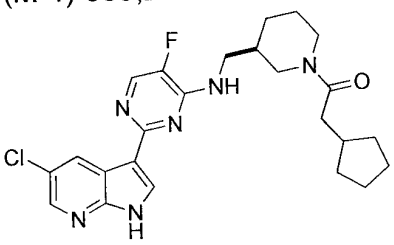
LCMS RT = 2,7 (M+1) 437,2, (M-1) 435,3.

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2,6-diclorofenil)metanona (96)

LCMS RT = 2,9 (M+1) 535,2, (M-1) 533,2.



98



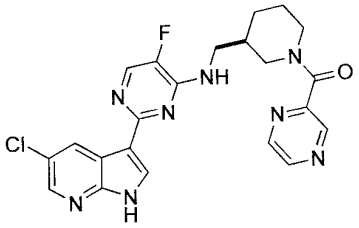
100

(*R*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-(4-fluorfenil)etanona (98)

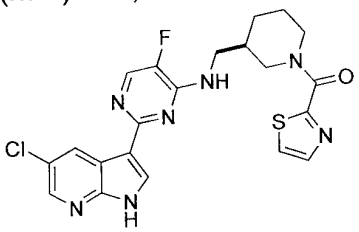
LCMS RT = 2,9 (M+1) 497,3, (M-1) 495,4.

(*R*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-ciclopentiletanona (100)

LCMS RT = 3,1 (M+1) 471,3, (M-1) 469,5.



111



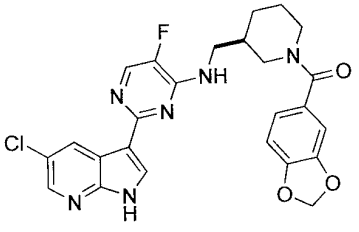
186

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(pirazin-2-il)metanona (111)

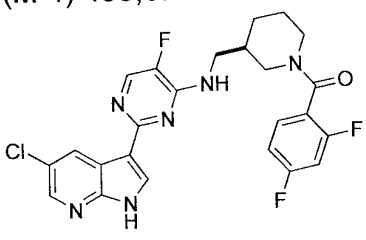
LCMS RT = 2,5 (M+1) 467,2, (M-1) 465,4.

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(furan-2-il)metanona (186)

LCMS RT = 2,7 (M+1) 455,3, (M-1) 453,3.



103



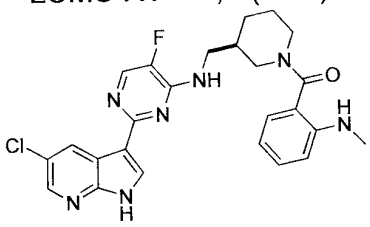
152

(*R*)-benzo[d][1,3]dioxol-5-il(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)metanona (103)

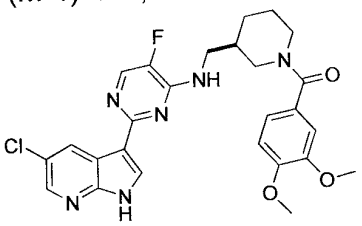
LCMS RT = 2,8 (M+1) 509,3, (M-1) 507,5.

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2,4-difluorfenil)metanona (152)

LCMS RT = 2,8 (M+1) 501,3, (M-1) 499,4.



112



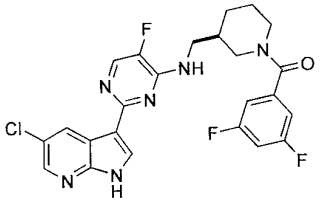
109

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-(metilamino)fenil)metanona (112)

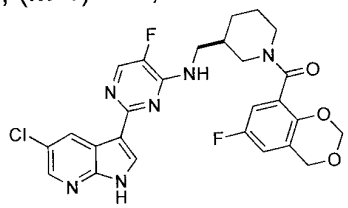
LCMS RT = 3,0 (M+1) 494,3, (M-1) 492,5,

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(3,4-dimetoxifenil)metanona (109)

LCMS RT = 2,7 (M+1) 525,3, (M-1) 523,4.



86



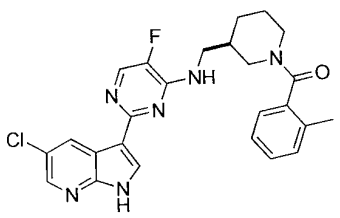
142

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(3,5-difluorfenil)metanona (86)

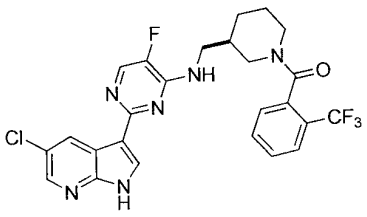
LCMS RT = 2,8 (M+1) 501, (M-1) 499.

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(6-fluor-4H-benzo[d][1,3]dioxin-8-il)metanona (142)

LCMS RT = 2,8 (M+1) 541,5.



143



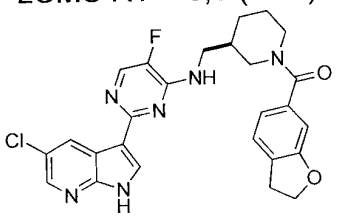
146

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(o-tolil)metanona (143)

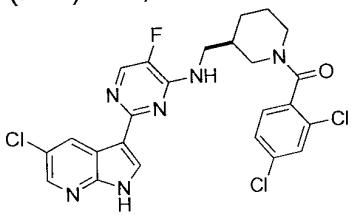
LCMS RT = 2,9 (M+1) 479,4, (M-1) 477,6.

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-(trifluormetil)fenil)metanona (146)

LCMS RT = 3,0 (M+1) 533,3, (M-1) 531,5.



145



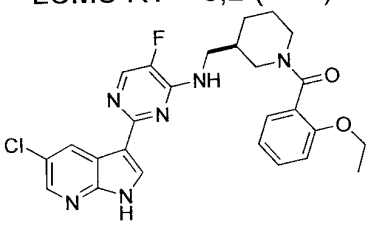
147

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2,3-diidrobenzofuran-6-il)metanona (145)

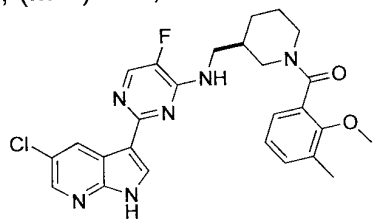
LCMS RT = 2,9 (M+1) 507,3, (M-1) 505,5.

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2,4-diclorofenil)metanona (147)

LCMS RT = 3,2 (M+1) 533,3, (M-1) 531,4.



158



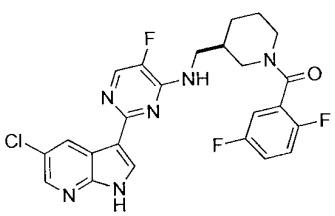
148

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-etoxifenil)metanona (158)

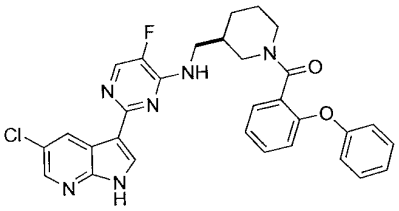
LCMS RT = 3,0 (M+1) 509,4, (M-1) 507,5.

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-metoxi-3-metilfenil)metanona (148)

LCMS RT = 3,0 (M+1) 509,3, (M-1) 507,5.



151



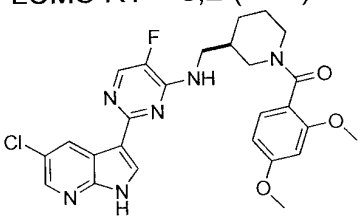
150

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2,5-difluorfenil)metanona (151)

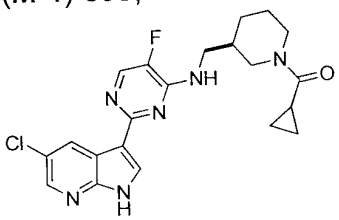
LCMS RT = 2,9 (M+1) 501,2, (M-1) 499,5.

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-fenoxifenil)metanona (150)

LCMS RT = 3,2 (M+1) 557,3, (M-1) 555,6.



154



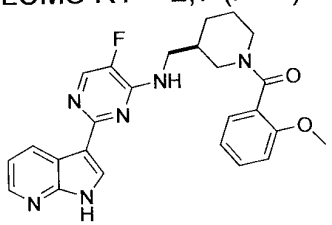
325

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2,4-dimetoxifenil)metanona (154)

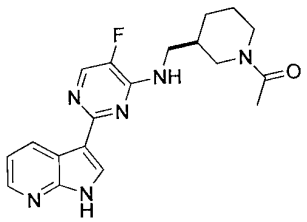
LCMS RT = 2,3 (M+1) 525,3, (M-1) 523,2.

(*R*)-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona (325)

LCMS RT = 2,7 (M+1) 429,2.



272



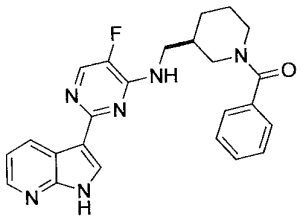
268

(*R*)-(3-((5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-metoxifenil)metanona (272)

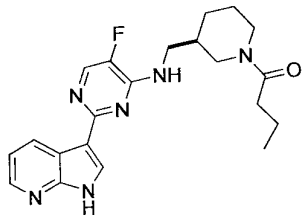
LCMS RT = 2,5 (M+1) 461,3.

(*R*)-1-(3-((5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)etanona (268)

LCMS RT = 2,1 (M+1) 369,3.



271



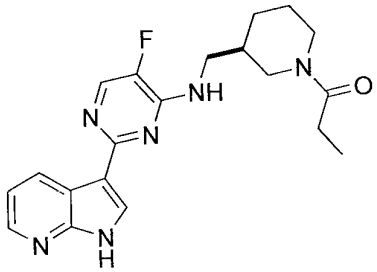
270

(*R*)-(3-((5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(fenil)metanona (271)

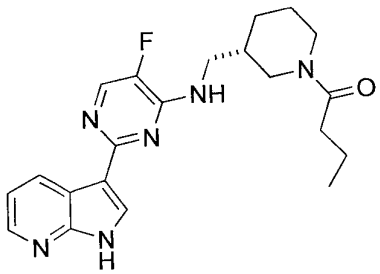
LCMS RT = 2,5 (M+1) 431,4.

(*R*)-1-(3-((5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)butan-1-ona (270)

LCMS RT = 2,4 (M+1) 397,3.



269



225

(*R*)-(3-((5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(fenil)propan-1-ona (269)

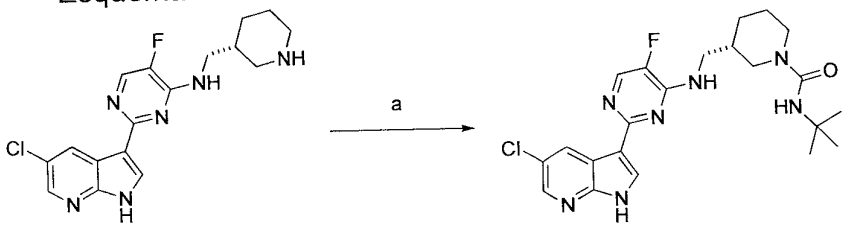
LCMS RT = 2,3 (M+1) 383,3.

(*S*)-1-(3-((5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)butan-1-ona (225)

LCMS RT = 2,4 (M+1) 397,4.

De uma maneira análoga àquela da preparação do composto 327, compostos com a estereoquímica absoluta oposta foram preparados como segue:

Esquema Geral 12A.



12a

20

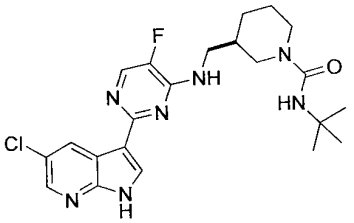
(a) *terc*-butilisocianato, piridina, CH_2Cl_2

Formação de (*S*)-*N*-terc-butil-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxamida (20).

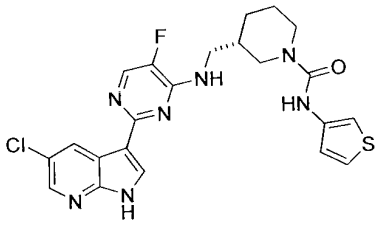
A uma solução de (*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(piperidin-3-ilmetil)pirimidin-4-amina, 12a, (0,013 g, 0,036 mmol) em mistura de piridina/CH_2Cl_2 (1 mL de mistura 1:1) foi adicionado isocianato de *terc*-butila (0,005 mL, 0,046 mmol). A mistura de reação foi agitada a 40°C por 12h. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado através de HPLC preparativa (TFA 0,1%-H_2O/acetonitrila) para dar o produto desejado, 20.

LCMS RT = 3,0 (M+1) 460,4, (M-1) 458,4.

Outros análogos podem ser preparados da mesma maneira que 20:



128



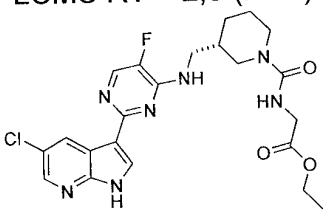
22

(*R*)-*N*-terc-butil-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxamida (128)

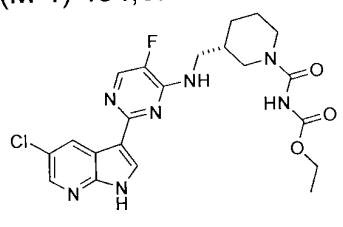
LCMS RT = 3,0 (M+1) 460,4, (M-1) 458,4.

(*S*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-(tiofen-3-il)piperidino-1-carboxamida (22)

LCMS RT = 2,9 (M+1) 486,3, (M-1) 484,6.



25



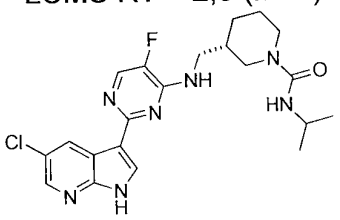
26

(*S*)-etil 2-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxamido)etanoato (25)

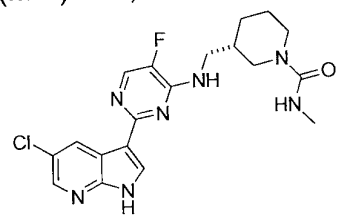
LCMS RT = 2,6 (M+1) 490,3, (M-1) 488,4.

(*S*)-etil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carbonilcarbamato (26)

LCMS RT = 2,5 (M+1) 476,3, (M-1) 474,5.



27



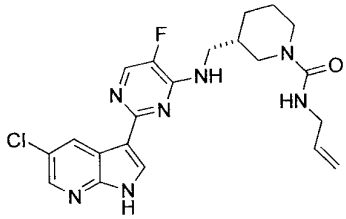
29

(*S*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-isopropilpiperidino-1-carboxamida (27)

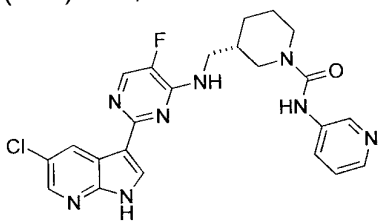
LCMS RT = 2,7 (M+1) 446,4, (M-1) 444,5.

(*S*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-metilpiperidino-1-carboxamida (29)

LCMS RT = 2,4 (M+1) 418,3, (M-1) 416,1.



39



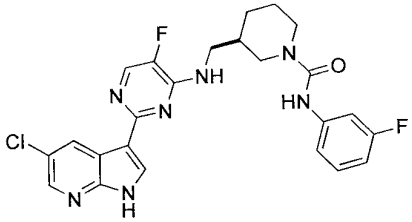
40

(*S*)-*N*-alil-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxamida (39)

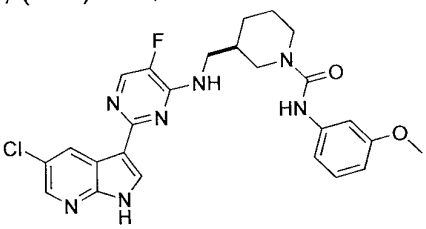
LCMS RT = 2,6 (M+1) 444,4, (M-1) 442,4.

(*S*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-(piridin-3-il)piperidino-1-carboxamida (40)

LCMS RT = 2,5 (M+1) 481,3, (M-1) 479,4.



75



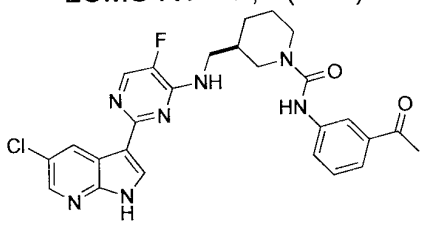
76

(*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-(3-fluorfenil)piperidino-1-carboxamida (75)

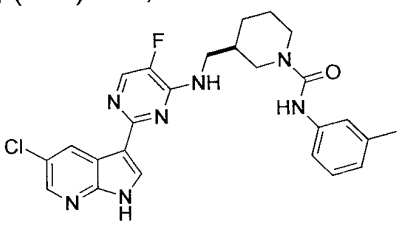
LCMS RT = 3,0 (M+1) 498,3, (M-1) 496,5.

(*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-(3-metoxifenil)piperidino-1-carboxamida (76)

LCMS RT = 2,9 (M+1) 510,3, (M-1) 508,5.



77



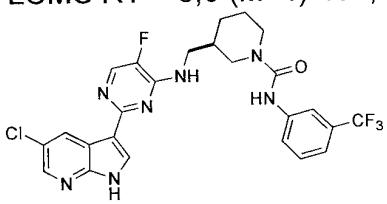
78

(*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-(3-etanoylfenil)piperidino-1-carboxamida (77)

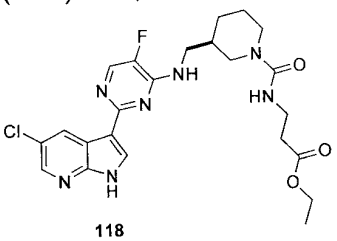
LCMS RT = 2,8 (M+1) 522,3, (M-1) 520,4.

(*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-m-tolilpiperidino-1-carboxamida (78)

LCMS RT = 3,0 (M+1) 494,3, (M-1) 492,4.



79



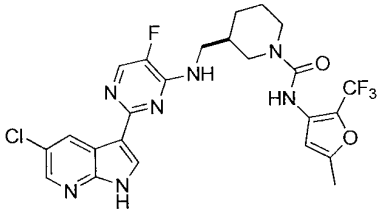
118

(*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-(3-(trifluormetil)fenil)piperidino-1-carboxamida (79)

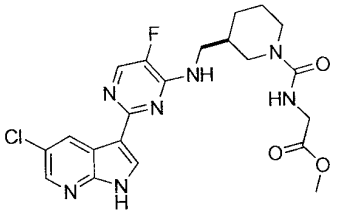
LCMS RT = 3,3 (M+1) 548,3, (M-1) 546,4.

(*R*)-etil 3-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxamido)propanoato (118)

LCMS RT = 2,6 (M+1) 504,2, (M-1) 502,5.



120



125

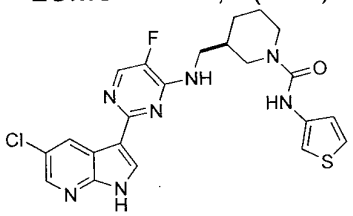
(*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-(5-metil-2-(trifluormetil)furan-3-il)piperidino-1-carboxamida

(120)

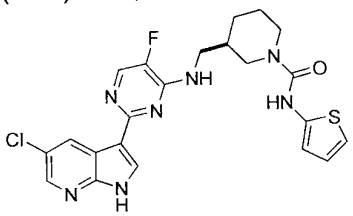
LCMS RT = 3,2 (M+1) 552,4, (M-1) 550,5.

(*R*)-metil 2-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxamido)etanoato (125)

LCMS RT = 2,6 (M+1) 490,4, (M-1) 488,6.



117



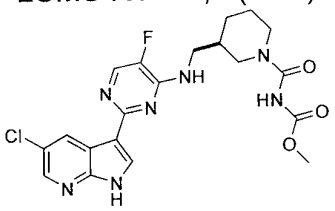
129

(*R*)-*N*-terc-butil-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxamida (117)

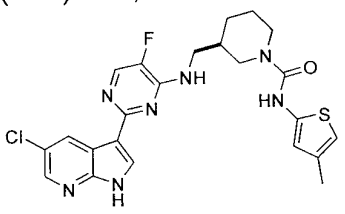
LCMS RT = 2,8 (M+1) 486,3, (M-1) 484,5.

(*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-(tiofen-2-il)piperidino-1-carboxamida (129)

LCMS RT = 2,8 (M+1) 486,3, (M-1) 484,5.



131



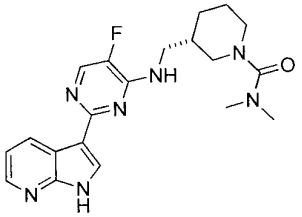
130

(*R*)-metil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carbonilcarbamato (131)

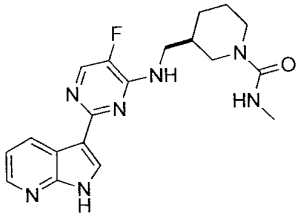
LCMS RT = 1,6 (M+1) 462,7.

(*R*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-(4-metiltiofen-2-il)piperidino-1-carboxamida (130)

LCMS RT = 2,0 (M+1) 500,6.



228



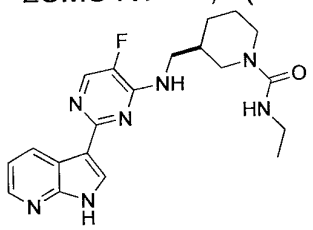
274

(*S*)-3-((5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)-*N*,*N*-dimetilpiperidino-1-carboxamida (228)

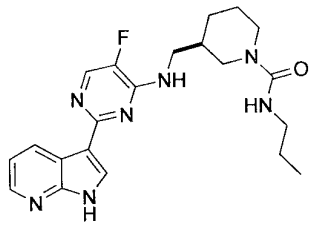
LCMS RT = 2,3 (M+1) 398,3.

(*R*)-3-((5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-metilpiperidino-1-carboxamida (274)

LCMS RT = 2,1 (M+1) 384,3.



275



276

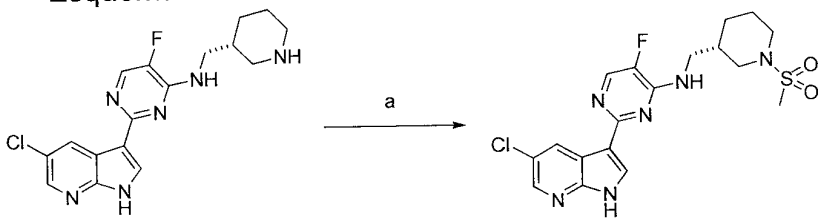
(*R*)-*N*-etil-3-((5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxamida (275)

LCMS RT = 2,2 (M+1) 398,4.

(*R*)-3-((5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-propilpiperidino-1-carboxamida (276)

LCMS RT = 2,3 (M+1) 412,4.

Esquema Geral 12B



12a 36

(a) propilisocianato, $^{i}Pr_2NEt$, piridina, CH_2Cl_2

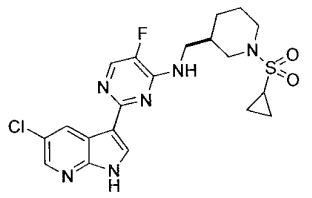
(*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1-(metilsulfonil)-piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (36).

A uma solução de (*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(piperidin-3-ilmetil)pirimidin-4-amina, 12a, (0,018 g, 0,050 mmol) e piridina (0,7 mL) em CH_2Cl_2 (0,7 mL) foi adicionado cloreto de etanossulfonila (0,004 mL, 0,050 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado através de HPLC preparativa (TFA 0,1%-

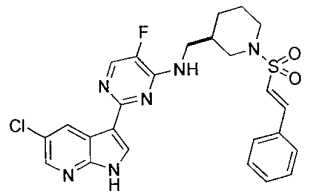
H_2O/acetonitrila) para dar o produto desejado, 36.

LCMS RT = 2,7 (M+1) 439,3, (M-1) 437,3,

Outros análogos podem ser preparados da mesma maneira que 36:



61



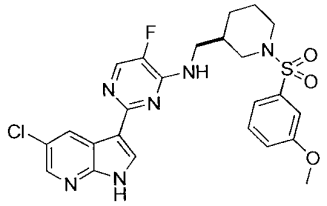
60

(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-*N*-((1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-3-il)metil)-5-fluorpirimidin-4-amina (61)

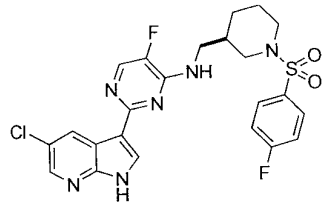
LCMS RT = 2,8 (M+1) 465,3, (M-1) 463,3.

(*R,E*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1-(estirilsulfonil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (60)

LCMS RT = 3,2 (M+1) 525,3.



62



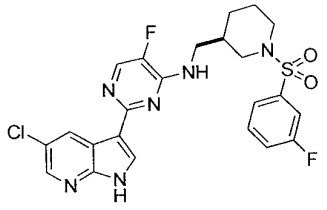
64

(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1-(3-metoxifenilsulfonil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (62)

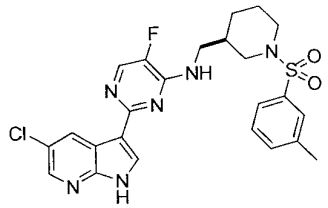
LCMS RT = 3,1 (M+1) 531,3, (M-1) 529,4.

(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1-(4-fluorfenilsulfonil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (64)

LCMS RT = 3,1 (M+1) 519,3, (M-1) 517,4.



65



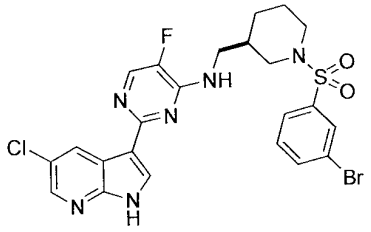
66

(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1-(3-fluorfenilsulfonil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (65)

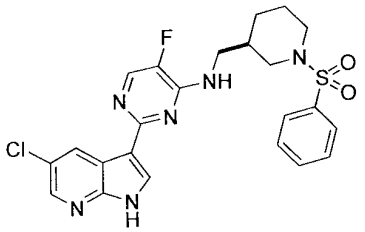
LCMS RT = 3,1 (M+1) 519,2, (M-1) 517,4.

(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1-(m-tolilsulfonil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (66)

LCMS RT = 3,2 (M+1) 515,3, (M-1) 513,4.



67



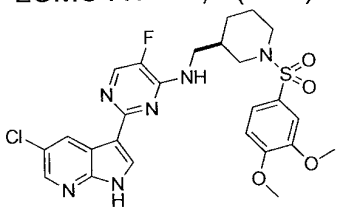
87

(*R*)-*N*-((1-(3-bromofenilsulfonil)piperidin-3-il)metil)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (67)

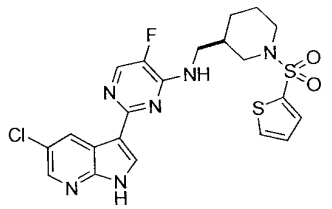
LCMS RT = 3,3 (M+1) 579,2, (M-1) 577,2.

(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1-(fenilsulfonil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (87)

LCMS RT = 2,1 (M+1) 501,3.



88



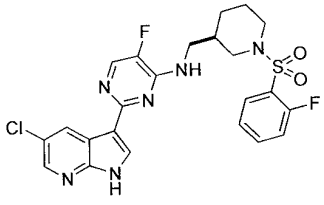
89

(*R*)-*N*-((1-(3-bromofenilsulfonil)piperidin-3-il)metil)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (88)

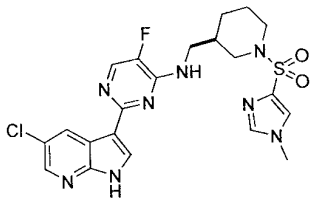
LCMS RT = 2,0 (M+1) 561,3.

(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1-(fenilsulfonil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (89)

LCMS RT = 2,1 (M+1) 507,2.



90



91

(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1-(2-

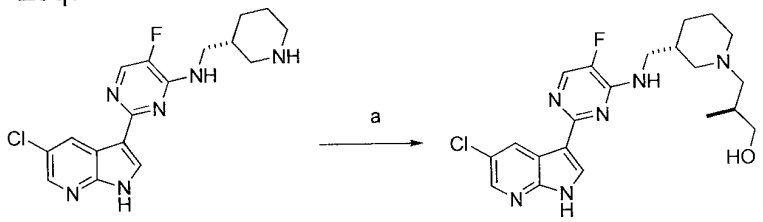
fluorfenilsulfonil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (90)

LCMS RT = 2,1 (M+1) 519,2.

(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1-(1-metil-1*H*-imidazol-4-ilsulfonil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (91)

LCMS RT = 1,8 (M+1) 505,3.

Esquema Geral 12C



12a 135

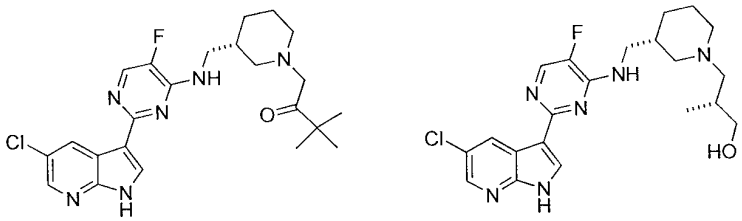
(a) (*R*)-3-bromo-2-metilpropan-1-ol, $^{i}Pr_2NEt$, THF

Formação de (*S*)-3-((*S*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ol (135).

A uma solução de (*R*)-3-bromo-2-metilpropan-1-ol (0,006 mL, 0,055 mmol) e (*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(piperidin-3-ilmetil)-pirimidin-4-amina, 12a, (0,020 g, 0,055 mmol) em CH_3CN (2 mL) foi adicionado K_2CO_3 (0,023 g, 0,165 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 80°C por 24h. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado através de HPLC preparativa (TFA 0,1%-H_2O/acetonitrila) para dar o produto desejado, 135.

LCMS RT = 2,5 (M+1) 433,4, (M-1) 431,6.

Outros análogos podem ser preparados da mesma maneira que 135:



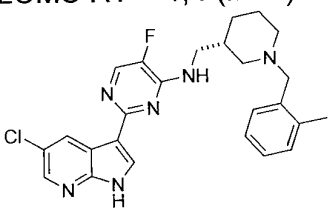
140 141

(*S*)-1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona (140)

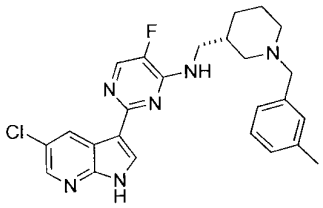
LCMS RT = 2,9 (M+1) 459,3, (M-1) 457,5.

(*R*)-3-((*S*)-3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ol (141)

LCMS RT = 1,4 (M+1) 433,5.



139



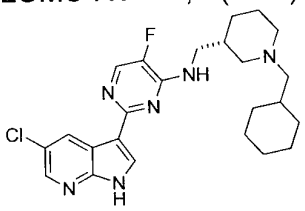
137

(*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1-(2-metilbenzil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (139)

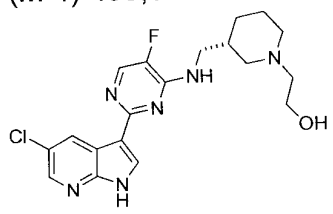
LCMS RT = 3,2 (M+1) 465,3, (M-1) 463,4.

(*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1-(3-metilbenzil)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (137)

LCMS RT = 3,1 (M+1) 465,4, (M-1) 463,6.



134



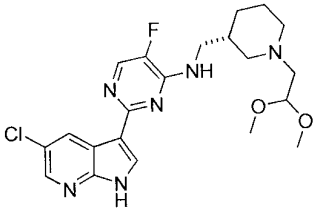
133

(*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-*N*-((1-(cicloexilmetil)piperidin-3-il)metil)-5-fluorpirimidin-4-amina (134)

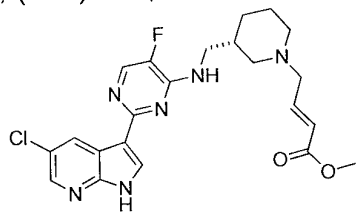
LCMS RT = 3,1 (M+1) 457,3, (M-1) 455,5.

(*S*)-2-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)etanol (133)

LCMS RT = 2,3 (M+1) 405,3, (M-1) 403,6.



132



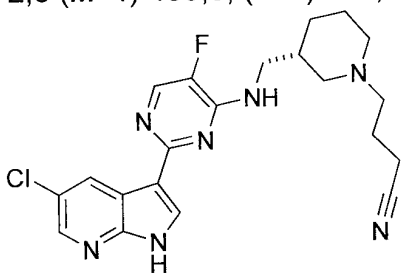
138

(*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-*N*-((1-(2,2-dimetoxietil)piperidin-3-il)metil)-5-fluorpirimidin-4-amina (132)

LCMS RT = 2,2 (M+1) 449,7.

(*S,E*)-metil 4-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)but-2-enoato (138)

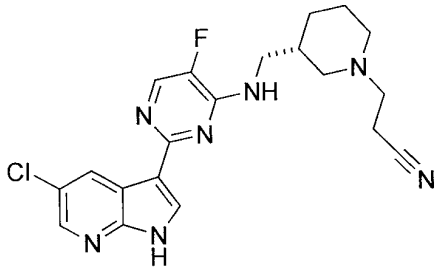
LCMS RT = 2,8 (M+1) 459,3, (M-1) 457,7.



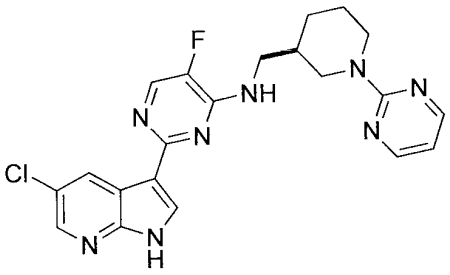
666

(*S*)-4-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)butanonitrila (666)

LCMS RT = 2,6 (M+1) 428,3, (M-1) 426,5.



667



124

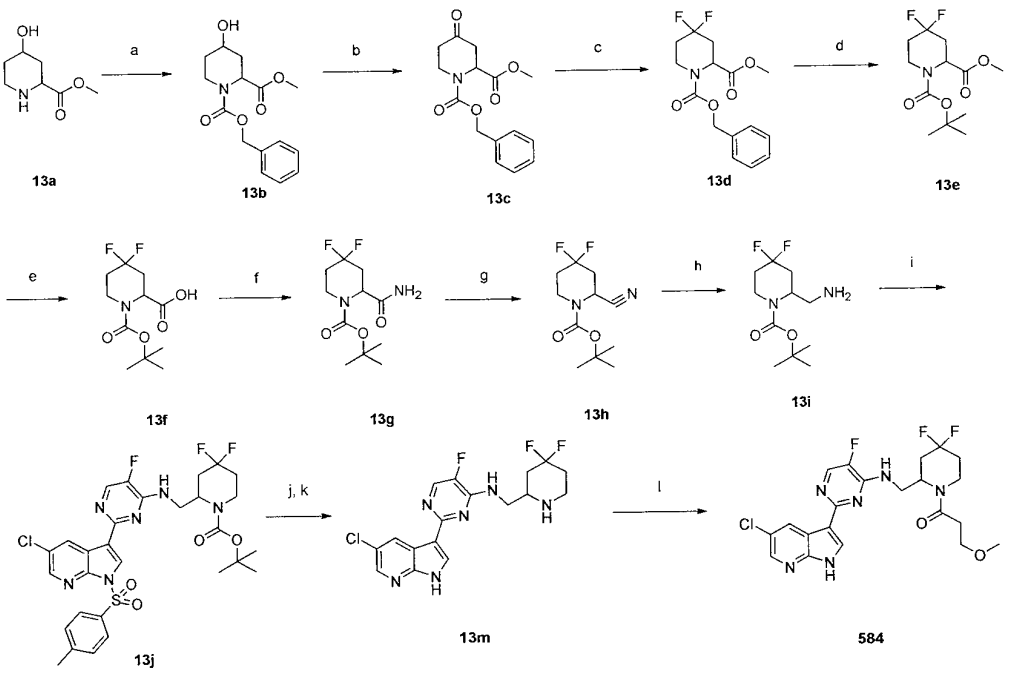
(*S*)-3-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)propanenitrila (667)

LCMS RT = 1,4 (M+1) 414,5.

(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1-(pirimidin-2-il)piperidin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (124)

LCMS RT = 3,1 (M+1) 439,3 (M-H) 437,4.

Esquema Geral 13



(a) Cloroformato de benzila, trietilamina, CH_2Cl_2; (b) dimetilsulfóxido, cloreto de oxalila, trietilamina, CH_2Cl_2; (c) DAST, THF; (d) Pd 10%/C, MeOH, H_2, di-*terc*-butil dicarbonato (e) LiOH, THF/MeOH/Água; (f) Piridina, di-*terc*-butil dicarbonato, NH_4HCO_3, 1,4-Dioxana; (g) trietilamina, TFAA, CH_2Cl_2; (h) Ni Raney, MeOH, H_2; (i) 5-cloro-3-(5-fluor-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridina, $^iPr_2NEt$, THF, micro-ondas, 130°C 15 min.; (j) NaOMe, MeOH (k) isoproponal/HCl, 45°C; (l) cloreto de 3-metoxi propanoíla, $^iPr_2NEt$, CH_2Cl_2, DMF.

Formação de 1-benzil 2-metil 4-hidroxipiperidino-1,2-dicarboxilato (13b).

A uma solução fria (5°C) de metil 4-hidroxipiperidino-2-carboxilato, 13a, (5,17 g, 32,48 mmol) e trietilamina (6,00 mL, 43,05 mmol) em CH_2Cl_2 (135 mL) foi adicionado em gotas cloroformato de benzila (6,20 mL, 43,43 mmoles) durante 10 minutos. A solução resultante foi agitada a 5°C por 1 hora e então deixada aquecer para temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com água e as camadas foram separadas. A aquosa foi novamente extraída com CH_2Cl_2 e os orgânicos combinados foram secos em $MgSO_4$, filtrados e evaporados até secagem. O bruto foi passado por um tampão de sílica gel, eluindo com EtOAc 30-80%/Hexanos para dar o produto desejado, 13b.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 - 7,33 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 4,89 - 4,78 (m, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 3H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 2,44 (s, 1H), 1,96 -1,91 (m, 1H) e 1,71 (s, 2H) ppm.

Formação de 1-benzil 2-metil 4-oxopiperidino-1,2-dicarboxilato (13c).

A um frasco de 500 ml, seco com chama sob N_2 foi adicionado CH_2Cl_2 (65 mL) seguido por cloreto de oxalila (5,2 mL, 59,6 mmoles). Após esfriar a mistura de reação para -78°C, sulfóxido de dimetila (8,4 mL, 118,4 mmoles) foi adicionado, seguido por 1-benzil 2-metil 4-hidroxipiperidino-1,2-dicarboxilato, 13b, (8,6 g, 29,2 mmol) em CH_2Cl_2 (65 mL). A reação foi deixada agitar a -78°C por 45 min. À mistura foi adicionada trietilamina (24,4 mL, 175,1 mmoles) e a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com CH_2Cl_2 e HCl 1N. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi novamente extraída com CH_2Cl_2. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas em $MgSO_4$, filtradas e evaporadas até secagem. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 30 -50% /hexanos) para dar o produto desejado, 13c.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37 (s, 5H), 5,24 - 5,18 (m, 3H), 5,02 (s, 1H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,74 - 3,65 (m, 3H), 2,79 (d, J = 7,0 Hz, 2H) e 2,53 (s, 2H) ppm.

Formação de 1-benzil 2-metil 4,4-difluorpiperidino-1,2-dicarboxilato (13d).

A uma solução fria (0°C) de 1-benzil 2-metil 4-oxopiperidino-1,2-dicarboxilato, 13c, (7,4 g, 25,4 mmol) em THF (75 mL) foi adicionado trifluoreto de (dietilamino)enxofre (25,0 mL, 189,2 mmol). Após 2 horas a 0°C, a reação foi extinta através de adição cuidadosa de água. A mistura foi diluída com EtOAc e água. $NaHCO_3$ sólido foi adicionado para ajustar o pH para neutro. As camadas foram separadas e a orgânica foi lavada com água, salmoura, seca em $MgSO_4$, filtrada e evaporada até secagem. O bruto foi passado por um tampão de sílica gel eluindo com EtOAc 15-20%/hexanos para dar o produto desejado, 13d.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37 - 7,31 (m, 5H), 5,30 - 5,06 (m, 3H), 4,45 - 4,22 (m, 1H), 3,76 - 3,52 (m, 3H), 3,45 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,76 (s, 1H) e 2,23 - 1,93 (m, 3H) ppm.

Formação de 1-*terc*-butil 2-metil 4,4-difluorpiperidino-1,2-dicarboxilato (13e).

A um frasco Parr (1L) foram carregados paládio sobre carbono 10% (0,57 g) e di-*terc*-butil dicarbonato (4,47 g, 20,49 mmol). Uma solução de 1-benzil 2-metil-4,4-difluorpiperidino-1,2-dicarboxilato, 13d, (4,28 g, 13,66 mmol) em metanol (150 mL) foi adicionada e hidrogênio foi introduzido através de agitador parr (46 PSI). A mistura de reação foi agitada durante o final de semana em temperatura ambiente. A mistura foi filtrada em Celite e lavada totalmente com CH_2Cl_2. O filtrado foi concentrado até secagem e redissolvido em EtOAc 10%/hexanos. O bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 10-20%/hexanos) para dar 5,1 g de uma mistura de produto desejado, 13e, mais aproximadamente 840 mg de produto contaminado. A mistura bruta resultante foi usada diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,08 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,76 (s, H), 3,74 (s, 3H), 3,34 (s, 1H), 3,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,04 (m, 1H) e 1,53 (s, 9H) ppm.

Formação de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4,4-difluorpiperidino-2-carboxílico (13f)

A uma solução de 1-*terc*-butil 2-metil 4,4-difluorpiperidino-1,2-dicarboxilato, 13e, (4,6 g, 16,5 mmol) em THF (18 mL), metanol (18 mL) e H_2O (9 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (3,45 g, 82,22 mmol). A temperatura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Todos os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com uma pequena quantidade de água e éter. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi descartada. A fase aquosa foi acidificada para pH 3 com a adição de solução de e KHSO4 saturada aquosa. O produto foi extraído com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com água, seca em $MgSO_4$, filtrada e evaporada até secagem. O produto resultante foi usado sem purificação adi-

cional.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,14 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,28 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 1,99 - 1,81 (m, 1H) e 1,47 (s, 9H) ppm.

Formação de *terc*-butil 2-carbamoil-4,4-difluorpiperidino-1-carboxilato (13g)

A uma solução de ácido 1-*terc*-butoxicarbonil-4,4-difluor-piperidino-2-carboxílico 13f, (1,67 g, 6,30 mmol) em 1,4-dioxana (12 mL) foi adicionada piridina (0,35 mL, 4,33 mmol), seguido por di-*terc*-butil dicarbonato (1,78 g, 8,17 mmol) e bicarbonato de amônio (0,63 g, 7,86 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi absorvido em EtOAc. A fase orgânica foi lavada com água, solução de $KHSO_4$ aquosa saturada, seca em Na_2SO_4, filtrada e evaporada até secagem. O resíduo bruto foi usado sem purificação adicional.

Formação de *terc*-butil 2-ciano-4,4-difluorpiperidino-1-carboxilato (13h)

A uma solução de *terc*-butil 2-carbamoil-4,4-difluor-piperidino-1-carboxilato, 13g, (1,72 g, 6,51 mmol) em CH_2Cl_2 (50 mL) foi adicionada *N,N*-trietilamina (2,03 mL, 14,61 mmol) seguido pela adição em gotas de (2,2,2-trifluoracetil)-2,2,2-trifluoracetato (1,02 mL, 7,32 mmol). Após 15 minutos, a mistura foi diluída com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi lavada com água, seca em Na_2SO_4, filtrada e evaporada até secagem. O resíduo bruto foi passado por um tampão de sílica gel e eluído com EtOAc 10-30%/hexanos para dar o produto desejado, 13h.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_□$) δ 5,43 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,70 (s, 1H) e 1,53 - 1,46 (m, 9H) ppm.

Formação de *terc*-butil 2-(aminometil)-4,4-difluorpiperidino-1-carboxilato (13i)

Níquel Raney (0,36 mL, 5,40 mmol) foi lavado com MeOH (2X) e carregado em um agitador parr. Uma solução de *terc*-butil 2-ciano-4,4-

difluor-piperidino-1-carboxilato, 13h, (1,33 g, 5,40 mmol) em metanol (50 mL). A mistura de reação foi submetida a condições de hidrogenação da noite para o dia no agitador parr 317,16 kPa (46 PSI). A mistura foi filtrada em celite e lavada completamente com CH_2Cl_2. Todos os voláteis foram removidos em pressão reduzida e o material bruto foi usado sem purificação adicional.

Formação de *terc*-butil 2-((2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)-4,4-difluorpiperidino-1-carboxilato (13j)

A uma solução de *terc*-butil 2-(aminometil)-4,4-difluor-piperidino-1-carboxilato, 13i, (0,10 g, 0,41 mmol) e 5-cloro-3-(5-fluor-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridina (0,18 g, 0,38 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado $^{i}Pr_2NEt$ (0,20 mL, 1,15 mmol). A mistura de reação foi aquecida em micro-ondas a 130°C por 15 minutos. A reação foi esfriada para temperatura ambiente e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 0-100% /hexanos) para dar o produto desejado, 13j.

LCMS (M-1) 649,52.

Formação de *terc*-butil 2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)-4,4-difluorpiperidino-1-carboxilato (13k).

A uma solução de *terc*-butil 2-[[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]metil]-4,4-difluor-piperidino-1-carboxilato, 13j, (0,23 g, 0,35 mmol) em metanol (4 mL) foi adicionado metanolato de sódio (4 mL de 25% p/v, 18,51 mmol). A mistura de reação foi deixada agitar em temperatura ambiente por 15 minutos. Todos os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi extinto com água. EtOAc foi adicionado e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca ($MgSO_4$), filtrada e evaporada até secagem. O resíduo bruto era puro o suficiente para ser usado sem purificação adicional.

LCMS (M+1) 497,44, (M-1) 495,52.

Formação de 2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-*N*-((4,4-

difluorpiperidin-2-il)metil)-5-fluorpirimidin-4-amina (13m)

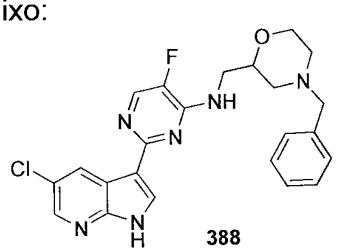
A uma solução de *terc*-butil 2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)-4,4-difluorpiperidino-1-carboxilato, 13k, (0,09 g, 0,18 mmol) em 2-propanol (2 mL) foi adicionado cloridrato de propan-2-ol (2 mL de 6 M, 12,00 mmol). Após agitar a mistura de reação em temperatura ambiente por 17 horas, mais 1 mL de IPA/HCl foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 45°C por 1 hora. Todos os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

LCMS (M+1) 397,40, (M-1) 395,44.

Formação de 1-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)-4,4-difluorpiperidin-1-il)-3-metoxipropan-1-ona (584)

A uma solução de 2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-*N*-[(4,4-difluor-2-piperidil)metil]-5-fluor-pirimidin-4-amina, 13k, (0,086 g, 0,198 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL), DMF (0,5 mL) e $^iPr_2NEt$ (0,10 mL, 0,57 mmol) foi adicionado cloreto de 3-metoxipropanoíla (2,43 g, 0,20 mmol). A temperatura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas. Todos os voláteis foram removidos em pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel para dar uma mistura enriquecida em produto desejado, 13, o qual foi purificado novamente através de HPLC preparativa. ^1H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,45 (m, 1H), 8,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,31 (m, 2H), 8,01 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,62 - 4,43 (m, 2H), 4,39 - 3,72 (m, 5H), 3,68 (s, 2H), 3,43 - 3,40 (m, 1H), 3,15 (s, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,33 (s, 2H) e 2,08 (s, 2H) ppm: LCMS (M+1) 483,44, (M-1) 481,52.

Outros análogos que podem ser preparados da mesma maneira que 584 são descritos abaixo:



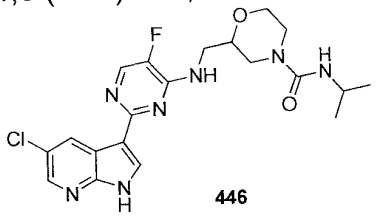
388

N-((4-benzilmorfolin-2-il)metil)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-

il)-5-fluorpirimidin-4-amina (388).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,14 - 9,09 (m, 1H), 8,81 - 8,71 (m, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,34 (s, 5H), 5,58 - 5,41 (m, 1H), 3,92 - 3,43 (m, 4H), 2,83 - 2,72 (m, 2H), 2,38 - 2,28 (m, 2H) e 1,62 (m, 2H) ppm.

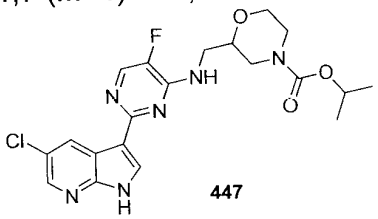
LCMS RT = 1,8 (M+1) 453,4.



446

2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-isopropilmorfolino-4-carboxamida (446).

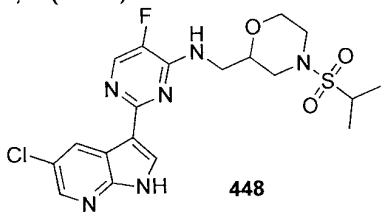
LCMS RT = 1,7 (M+1) 448,4



447

Isopropil 2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)morfolino-4-carboxilato (447).

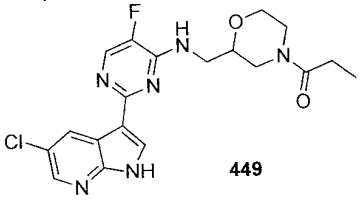
LCMS RT = 2,0 (M+1) 449,3



448

2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((4-(isopropilsulfonil)morfolin-2-il)metil)pirimidin-4-amina (448).

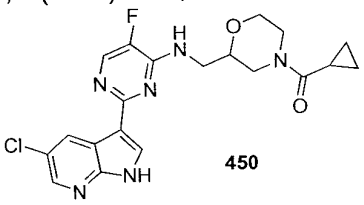
LCMS RT = 1,9 (M+1) 469,3.



449

1-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)morfolino)propan-1-ona (449).

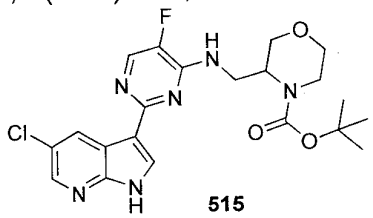
LCMS RT = 1,7 (M+1) 419,4.



450

(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)morfolino)(ciclopropil)metanona (450).

LCMS RT = 1,7 (M+1) 431,4.

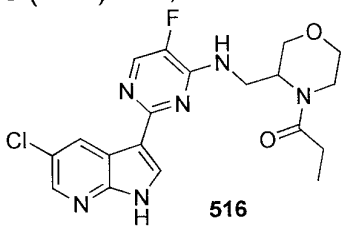


515

terc-Butil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)morfolino-4-carboxilato (515).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,38 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,02 - 3,62 (m, 6H), 3,55 (dd, *J* = 2,4, 12,1 Hz, 1H), 3,35 - 3,27 (m, 1H) e 1,40 - 1,22 (m, 9H) ppm.

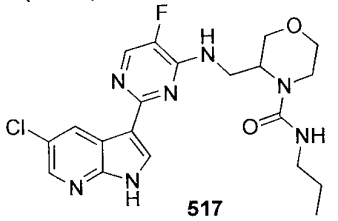
LCMS RT = 2,5 (M+1) 463,5.



516

1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)morfolino)propan-1-ona (516).

LCMS RT = 1,9 (M+1) 419,4.

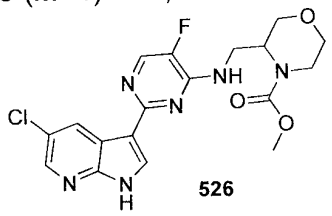


517

3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-propilmorfolino-4-carboxamida (517).

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,54 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,93 - 3,74 (m, 3H), 3,51 - 3,47 (m, 2H), 3,39 - 3,20 (m, 2H), 2,95 (dd, *J* = 6,2, 13,1 Hz, 3H), 1,35 - 1,25 (m, 2H) e 0,76 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H) ppm.

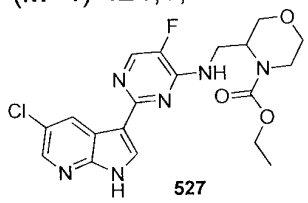
LCMS RT = 2,3 (M+1) 448,54.



526

Metil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)morfolino-4-carboxilato (526).

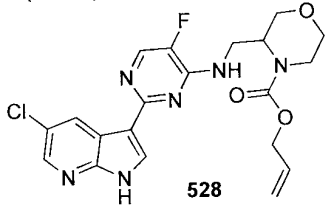
LCMS RT = 2,4 (M+1) 421,0,



527

Etil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)morfolino-4-carboxilato (527).

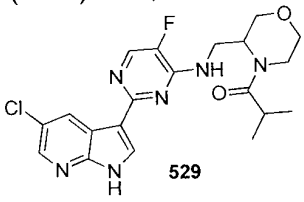
LCMS RT = 2,5 (M+1) 435,1.



528

Alil 3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)morfolino-4-carboxilato (528).

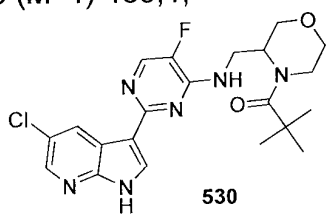
LCMS RT = 2,6 (M+1) 447,1.



529

1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)morfolino)-2-metilpropan-1-ona (529).

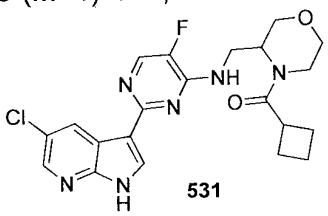
LCMS RT= 2,5 (M+1) 433,1,



530

1-(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)morfolino)-2,2-dimetilpropan-1-ona (530).

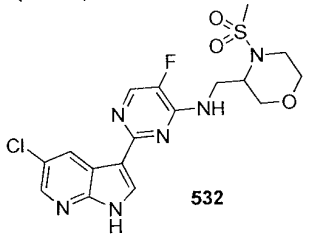
LCMS RT = 1,9 (M+1) 447,1.



531

(3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)morfolino)(ciclobutil)metanona (531).

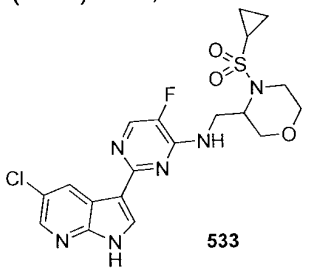
LCMS RT = 2,6 (M+1) 445,1.



532

2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((4-(metilsulfonil)morfolin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (532).

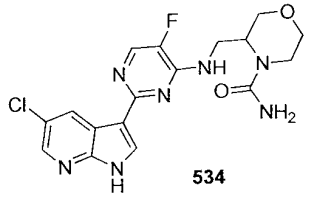
LCMS RT = 2,4 (M+1) 441,0.



533

2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-*N*-((4-(ciclopropilsulfonil)morfolin-3-il)metil)-5-fluorpirimidin-4-amina (533).

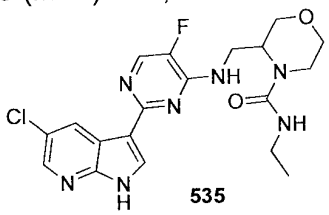
LCMS RT = 2,4 (M+1) 467,0.



534

3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)morfolino-4-carboxamida (534).

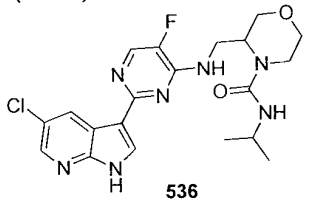
LCMS RT = 2,0 (M+1) 406,0.



535

3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-etilmorfolino-4-carboxamida (535).

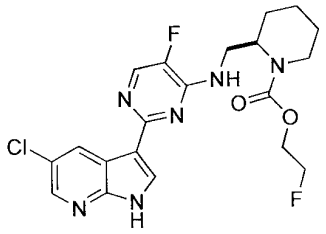
LCMS RT = 2,2 (M+1) 434,1.



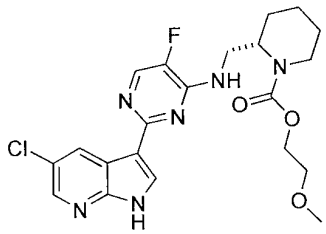
536

3-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-isopropilmorfolino-4-carboxamida (536).

LCMS RT = 2,3 (M+1) 448,1.



180



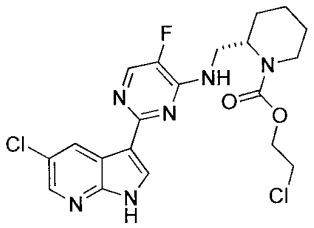
161

(*R*)-2-fluoretil 2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (180).

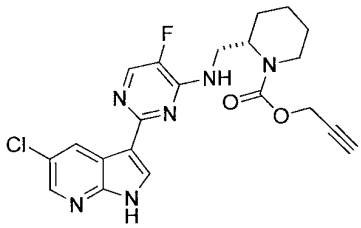
LCMS RT = 2,1 (M+1) 451,4.

(*S*)-2-metoxietil 2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (161).

LCMS RT = 2,8 (M+1) 463,4.



163



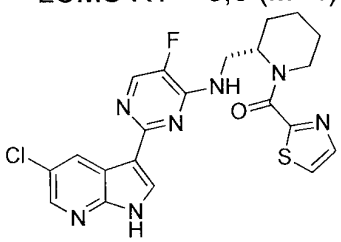
164

(*S*)-2-cloroetil 2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (163).

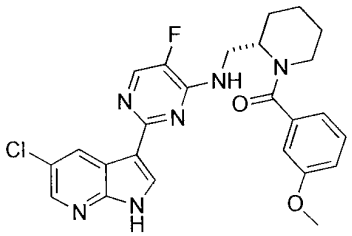
LCMS RT = 3,1 (M+1) 467,4.

(*S*)-prop-2-inil 2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (164).

LCMS RT = 3,0 (M+1) 443,5.



165



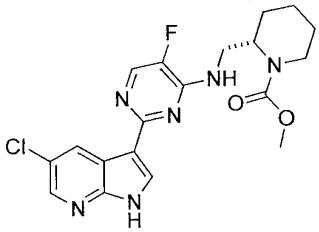
174

(*S*)-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(tiazol-2-il)metanona (165).

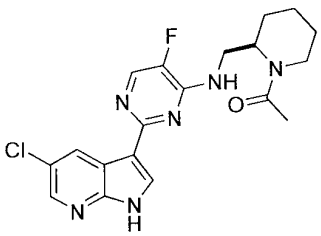
LCMS RT = 2,8 (M+1) 472,5.

(*S*)-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(3-metoxifenil)metanona (174).

LCMS RT = 2,8 (M+1) 495,6.



166



179

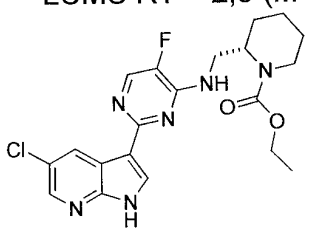
(*S*)-metil 2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (166).

LCMS RT = 2,9 (M+1) 419,5.

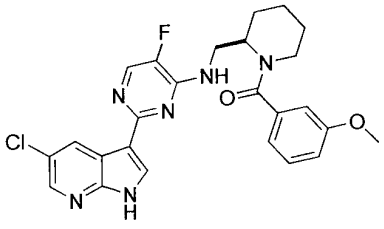
(*R*)-1-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-

ilamino)metil)piperidin-1-il)etanona (179).

LCMS RT = 2,5 (M+1) 403,4.



171



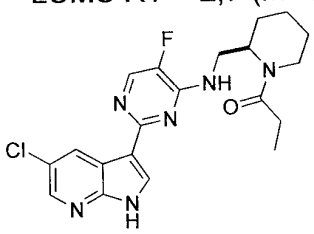
184

(*S*)-etil 2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidino-1-carboxilato (171).

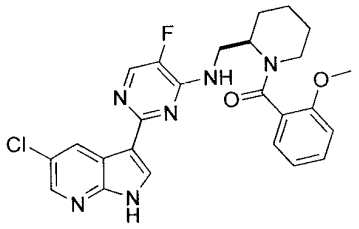
LCMS RT = 3,0 (M+1) 433,3.

(*R*)-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(3-metoxifenil)metanona (184).

LCMS RT = 2,7 (M+1) 495,5.



208



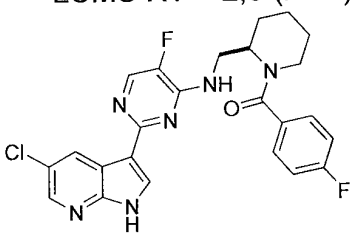
190

(*R*)-1-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona (208).

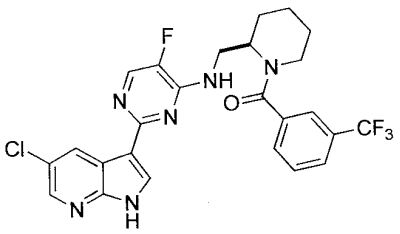
LCMS RT = 1,9 (M+1) 417,2.

(*R*)-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-metoxifenil)metanona (190).

LCMS RT = 2,9 (M+1) 495,4.



209



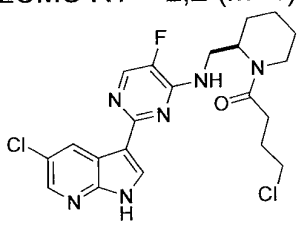
210

(*R*)-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(4-fluorfenil)metanona (209).

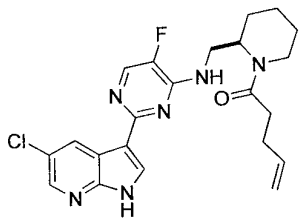
LCMS RT = 2,0 (M+1) 483,1.

(*R*)-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(3-(trifluormetil)fenil)metanona (210).

LCMS RT = 2,2 (M+1) 533,1.



278



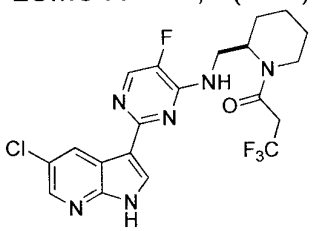
279

(*R*)-4-cloro-1-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)butan-1-ona (278).

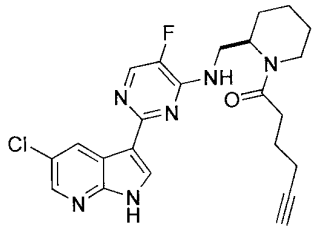
LCMS RT = 2,4 (M+1) 465,1.

(*R*)-1-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)pent-4-en-1-ona (279).

LCMS RT = 2,1 (M+1) 443,2.



280



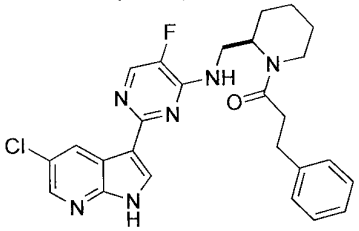
281

(*R*)-1-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3,3,3-trifluorpropan-1-ona (280).

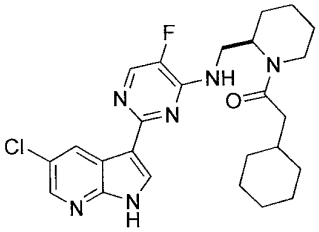
LCMS RT = 2,1 (M+1) 471,2.

(*R*)-1-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)hex-5-in-1-ona (281).

LCMS (M+1) 454,2.



293



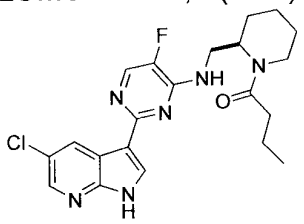
294

(*R*)-1-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona (293).

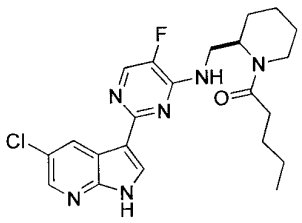
LCMS RT = 3,1 (M+1) 493,2.

(*R*)-1-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)-2-cicloexiletanona (294).

LCMS RT = 3,3 (M+1) 485,2.



295



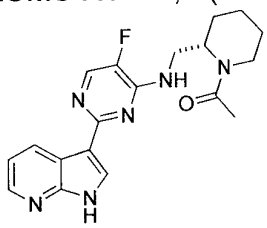
326

(*R*)-1-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)butan-1-ona (295).

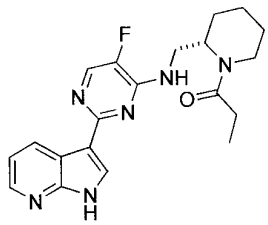
LCMS RT = 2,9 (M+1) 431,2.

(*R*)-1-(2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)pentan-1-ona (326).

LCMS RT = 3,0 (M+1) 445,2.



256



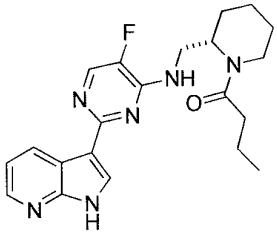
257

(*S*)-1-(2-((5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)etanona (256).

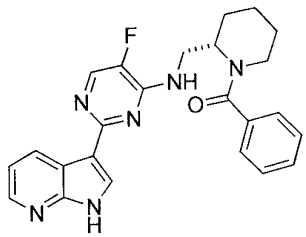
LCMS RT = 2,2 (M+1) 369,3.

(*S*)-1-(2-((5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona (257).

LCMS RT = 2,3(M+1) 383,3.



258



259

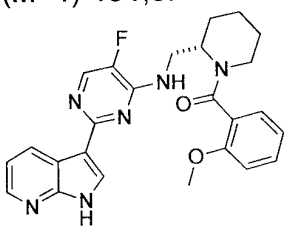
(*S*)-1-(2-((5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-

ilamino)metil)piperidin-1-il)butan-1-ona (258).

LCMS RT = 2,5(M+1) 397,3.

(*S*)-(2-((5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(fenil)metanona (259).

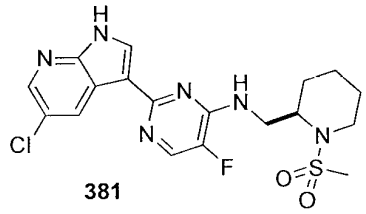
LCMS RT = 2,4 (M+1) 431,3.



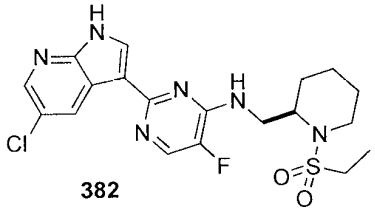
260

(*S*)-(2-((5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-metoxifenil)metanona (260).

LCMS RT = 2,4 (M+1) 461,3.



381



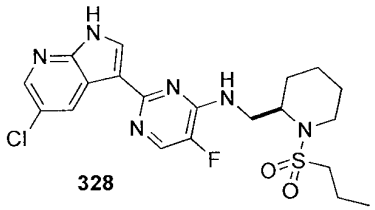
382

(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1-(metilsulfonil)-piperidin-2-il)metil)pirimidin-4-amina (381).

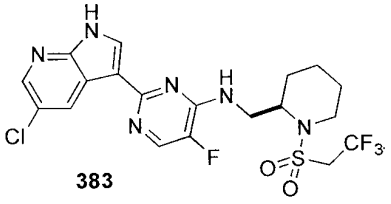
LCMS RT = 2,7 min, (M+H) 439,3.

(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1-(etilsulfonil)-piperidin-2-il)metil)pirimidin-4-amina (382).

LCMS RT = 2,9 min, (M+H) 453,3.



328



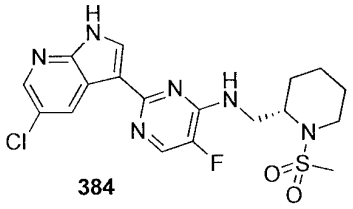
383

(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1-(propilsulfonil)piperidin-2-il)metil)pirimidin-4-amina (328).

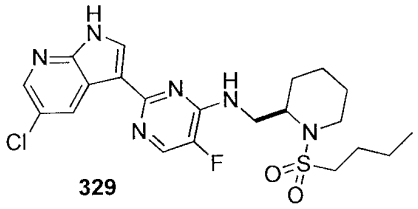
LCMS RT = 2,2 min, (M+H) 467,1.

(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1-(2,2,2-trifluor-etilsulfonil)-piperidin-2-il)metil)pirimidin-4-amina (383).

LCMS RT = 3,0 min, (M+H) 507,3.



384



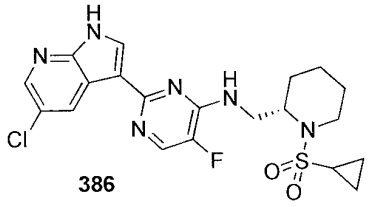
329

(*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1-(metilsulfonil)-piperidin-2-il)metil)pirimidin-4-amina (384).

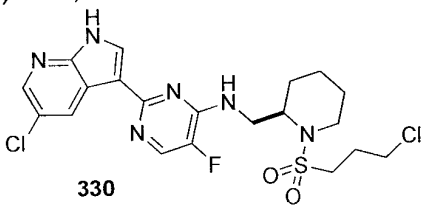
LCMS RT = 2,7 min, (M+H) 439,3.

(*R*)-*N*-((1-(butilsulfonil)piperidin-2-il)metil)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (329).

LCMS RT = 2,3 min, (M+H) 481,2.



386



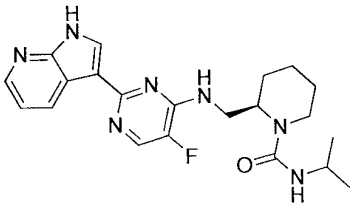
330

(*S*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1-(ciclopropilsulfonil)-piperidin-2-il)metil)pirimidin-4-amina (386).

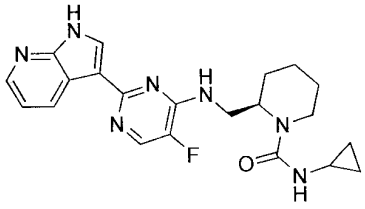
LCMS RT = 2,9 min, (M+H) 465,3.

(*R*)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-*N*-((1-(3-cloropropilsulfonil)piperidin-2-il)metil)-5-fluorpirimidin-4-amina (330).

LCMS RT = 2,2 min, (M+H) 501,1.



371



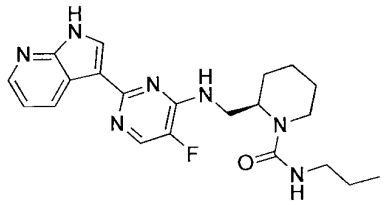
372

(*R*)-2-((5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)-*N*-isopropilpiperidino-1-carboxamida (371).

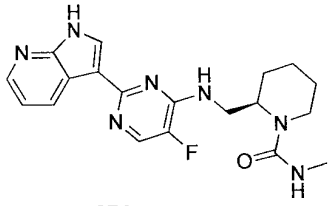
LCMS RT = 1,8 min, (M+H) 412,2.

(*R*)-*N*-ciclopropil-2-((5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-metil)piperidino-1-carboxamida (372).

LCMS RT = 1,9 min, (M+H) 424,2.



373



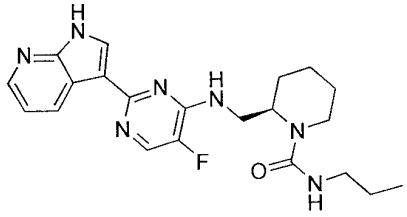
374

(*R*)-*N*-etil-2-((5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-metil)piperidino-1-carboxamida (373).

LCMS RT = 1,7 min, (M+H) 398,2.

(*R*)-2-((5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)-N-metilpiperidino-1-carboxamida (374).

LCMS RT = 1,6 min, (M+H) 384,2.

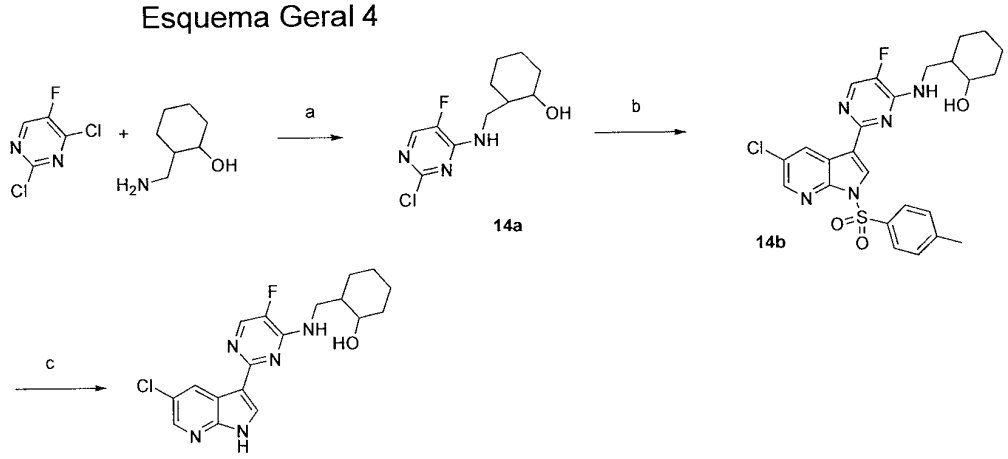


375

(*R*)-2-((5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)metil)-N-propilpiperidino-1-carboxamida (375).

LCMS RT = 1,8 min, (M+H) 412,2.

Esquema Geral 4



14a

14b

12

(a) $^{i}Pr_2NEt$, isopropanol, 80°C (b) 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina, $Pd(Ph_3P)_4$, Na_2CO_3, DME, 130°C (c) HCl/dioxano, CH_2Cl_2 (d) propilisocianato, piridina, CH_2Cl_2

Formação de 1-((2-cloro-5-fluorpirimidin-4-

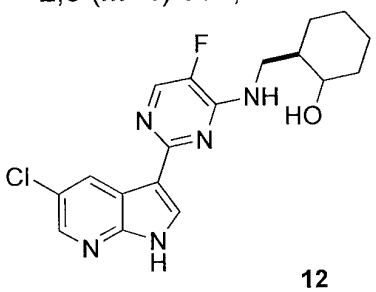
ilamino)metil)cicloexanol (14a).

A uma solução de cloridrato de 2-(aminometil)cicloexanol (0,09 g, 0,54 mmol) e 2,4-dicloro-5-fluor-pirimidina (0,10 g, 0,60 mmol) em isopropanol (2 mL) foi adicionado $^{i}Pr_2NEt$ (0,21 mL, 1,20 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 80°C por 12 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 25%-75% /hexanos) para dar produto desejado, 14a.

LCMS (M+1) 260,1, (M-1) 258,3.

Formação de 2-((2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)cicloexanol (14b)

A uma solução desgaseificada de 5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina (0,15 g, 0,35 mmol), 1-((2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)cicloexanol, 14a, (0,09 g, 0,35 mmol) e solução de KOAc aquosa (1,04 mL de solução 1M, 1,04 mmol) emn dimetilacetamida foi adicionado trifenilfosfino paládio (0,04 g, 0,03 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 140°C em micro-ondas for 15 min e então esfriada para temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada em celite, concentrada *in vacuo* e o resíduo bruto resultante foi purificado através de HPLC preparativa (TFA 0,1%-H_2O/acetonitrila) para dar o produto desejado, 14b: LCMS RT = 2,6 (M+1) 530,3.



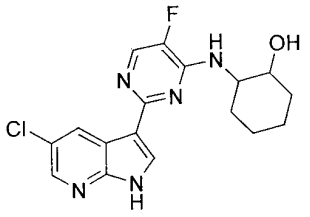
12

Formação de (2*R*)-2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)cicloexanol (12)

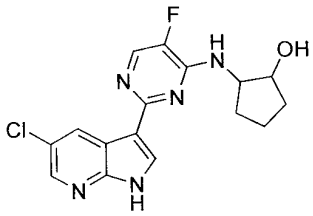
A uma solução de 2-((2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)cicloexanol, 14b, (0,10 g, 0,19 mmol) em THF (3 mL) foi adicionado hidróxido de lítio aquoso (1 mL de solução 1N). A temperatura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. O

resíduo resultante foi purificado através de HPLC preparativa (TFA 0,1%-H_2O/acetonitrila) para dar o produto desejado, 12.

LCMS FIA RT = 1,9 (M+1) 376,2.



13



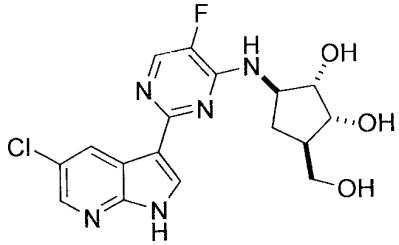
14

2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanol (13)

LCMS FIA RT = 1,8 (M+1) 362,2.

2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)ciclopentanol (14)

LCMS FIA RT = 1,0 (M+1) 348,3.



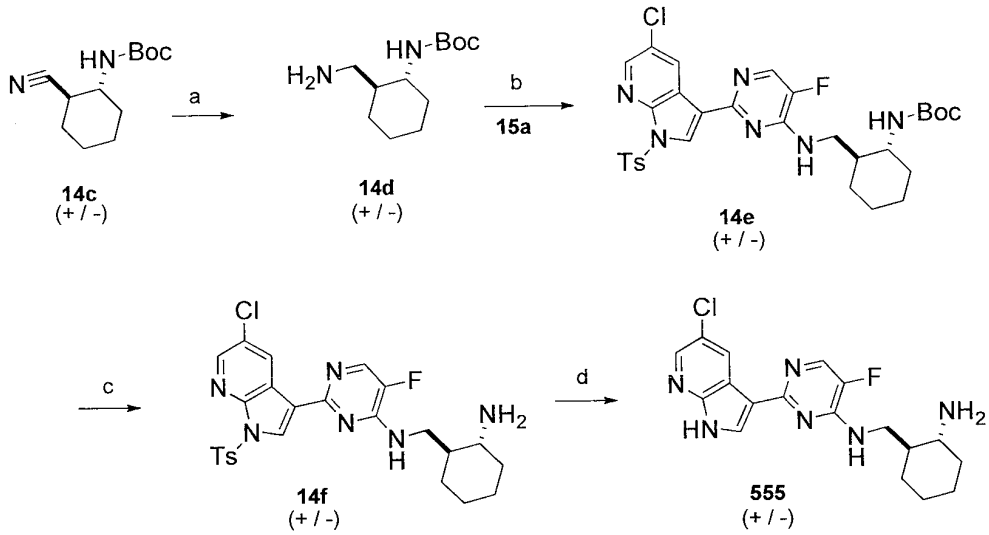
657

(1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol (657)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,41 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,80 - 4,50 (m, 3H), 4,47 (dd, *J* = 7,5, 14,8 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 5,3, 6,3 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 5,1, 5,0 Hz, 1H), 3,50 - 3,37 (m, 2H), 2,36 - 2,24 (m, 1H), 2,04 (dd, *J* = 8,3, 13,5 Hz, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,27 (td, *J* = 8,4, 4,4 Hz, 1H) e 1,21 (s, 1H) ppm.

LCMS RT = 3,0 (M+1) 399,4.

Esquema Geral 14B



(a) Raney-Ni, H_2 (50 PSI), EtOH (b) 15a, THF, 70°C (c) TFA, CH_2Cl_2 (d) 1N LiOH, THF, 120°C

Formação de *terc*-butil *trans*-2-(aminometil)cicloexilcarbamato (14d)

Uma solução de *terc*-butil *trans*-2-cianocicloexilcarbamato e Raney-Ni em EtOH absoluto foi agitada sob atmosfera de H_2 344,74 kPa (50 PSI) por 24 horas. Filtragem e evaporação do solvente seguidas por cromatografia *flash* (SiO_2, MeOH 0-20% -CH_2Cl_2, eluição de gradiente) proveram o composto alvo, 14d, como uma mistura racêmica de isômeros *trans* (286 mg, 66% de rendimento): FIA (M+H) 229,33.

Formação de *terc*-butil *trans*-2-((2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il-amino)metil)cicloexilcarbamato (14e)

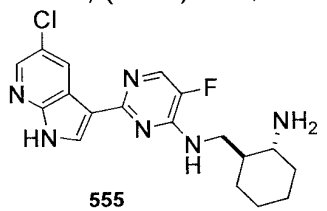
Uma mistura de 5-cloro-3-(5-fluor-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina, 15a, (0,42 g, 0,90 mmol) e *terc*-butil *trans*-2-(aminometil) cicloexilcarbamato (0,24 g, 1,06 mmol) foi aquecida em THF (10 mL) para 70°C. Após 1,3 hora, a mistura foi concentrada *in vacuo*. Cromatografia *flash* (SiO_2, EA/Hex 0-60%, eluição de gradiente) proveu o intermediário desejado, *terc*-butil *trans*-2-((2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)cicloexilcarbamato, 14e, como uma mistura racêmica de isômeros *trans*, que foi absorvida na reação seguinte sem purificação adicional (0,52g , 92% de rendimento).

Formação de *N*-((*trans*-2-aminocicloexil)metil)-2-(5-cloro-1-tosil-

1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (14f)

Uma solução de te *terc*-butil *trans*-2-((2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)cicloexilcarbamato, 14e, (0,52g) em CH_2Cl_2 (5mL) foi tratada com TFA (2,5 mL) por 30 min. A solução foi concentrada *in vacuo* e o material bruto resultante foi absorvido em CH_3CN e concentrado *in vacuo* várias vezes para remover TFA em excesso e prover a amina desejada, 14f, como mistura racêmica de isômeros *trans*, como o sal de TFA, que era suficientemente puro para uso na próxima reação.

LCMS RT = 1,93 min, (M+H) 529,0.



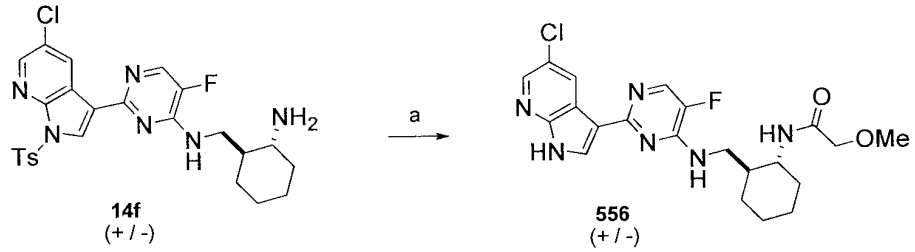
555
(+ / -)

Formação de *N*-((*trans*-2-aminocicloexil)metil)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (555)

Uma solução de *N*-((*trans*-2-aminocicloexil)metil)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina, 14f, (0,050g, 0,077 mmol) em THF foi tratada com LiOH (0,5 mL, 1,0M) a 60°C. Após 5 min, a 120°C, a solução foi diluída com EtOAc e lavada com salmoura, filtrada e concentrada *in vacuo*. HPLC preparativa proveu o composto desejado, 555, como uma mistura racêmica de isômeros trans (12 mg, 33% de rendimento).

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 5,8, 14,4 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J* = 4,3, 14,3 Hz, 1H), 3,08 - 3,00 (m, 1H), 2,05 - 1,87 (m, 3H), 1,80 (m, 3H) e 1,48 - 1,39 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 1,9 min, (M+H) 375,0.

Esquema Geral 14C



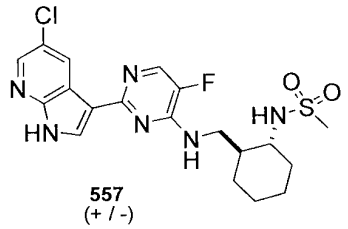
(a) i: RCOCl, DIEA, CH_2Cl_2 ii: 1N LiOH, THF, 120°C.

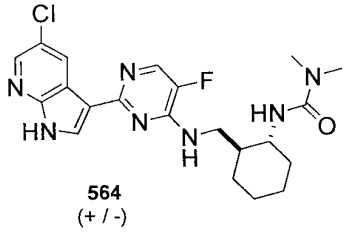
Formação de *N*-(*trans*-2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)cicloexil)-2-metoxietanamida (556)

A uma solução fria de *N*-((*trans*-2-aminocicloexil)metil)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (0,060 g, 0,093 mmol) e $^{i}Pr_2NEt$ (0,057 mL, 0,330 mmol) em CH_2Cl_2 (2mL) a 0°C foi adicionado cloreto de 2-metoxiacetila (0,010 g, 0,098 mmol). Após 5 min, a solução foi deixada aquecer para temperatura ambiente. Após 3 horas, a mistura foi concentrada *in vacuo*, absorvida em THF (1 mL) e tratada com LiOH (0,326 mL, 1,0 M solution) a 120°C por 10 min. A mistura resultante foi esfriada para temperatura ambiente e dividida e a camada aquosa extraída com EtOAc e os orgânicos combinados foram concentradas *in vacuo*. HPLC preparativa proveu o produto desejado, 556, como uma mistura racêmica de sais de TFA (8,6 mg, 17% de rendimento).

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,74 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,85 - 3,81 (m, 2H), 3,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,97 - 1,77 (m, 5H) e 1,43 - 1,35 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2,8 min, (M+H) 446,8.

Os análogos que seguem podem ser preparados da mesma maneira que 556.





Formação de *N*-(*trans*-2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)cicloexil)metanossulfonamida (557)

Sulfonamida 557 foi preparada de acordo com o procedimento

para o composto 36 (Esquema 12B) usando *N*-((*trans*-2-aminocicloexil)metil)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina, 14f, e cloreto de metanossulfonila, deu produto desejado, 557, como uma mistura racêmica de isômeros trans.

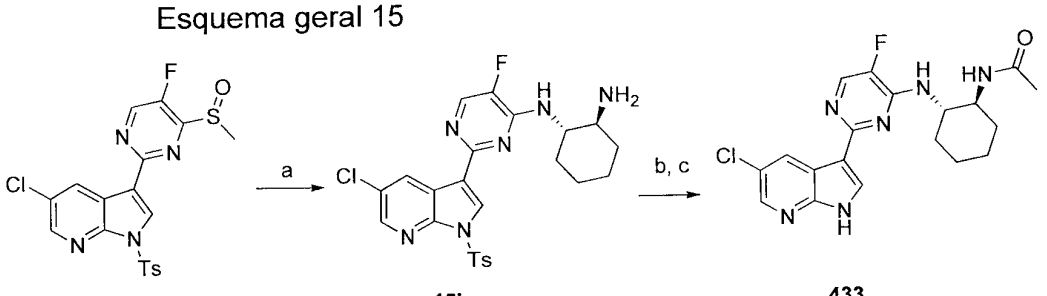
^{1}H NMR (300,0 MHz, MeOD) δ 8,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 4,5, 13,7 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 7,1, 13,8 Hz, 1H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,18 - 1,90 (m, 2H), 1,79 - 1,74 (m, 2H) e 1,50 - 1,25 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2,8 min, (M+H) 452,6.

Formação de 3-(*trans*-2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)metil)cicloexil)-1,1-dimetilureia (564)

Ureia 564 foi preparada de acordo com o procedimento para o composto 20 (Esquema 12A) usando *N*-((*trans*-2-aminocicloexil)metil)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina, 14f, e cloreto de dimetilcarbamoíla, deu produto desejado, 564, como uma mistura racêmica de isômeros trans.

^{1}H NMR (300,0 MHz, MeOD) δ 8,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 4,5, 13,7 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 7,1, 13,8 Hz, 1H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,18 - 1,90 (m, 2H), 1,79 - 1,74 (m, 2H) e 1,50 - 1,25 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 1,9 min, (M+H) 445,7.

Esquema geral 15



15a **15b** **433**

(a) (1*S*,2*S*)-cicloexano-1,2-diamina, THF, 140°C (b) AcCl, ^{i}Pr$_2$NEt, CH_2Cl_2 (c) 1M LiOH, DCE, 150°C, micro-ondas 20 min.

Formação de (1*S*, 2*S*)-*N*1-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-il)cicloexano-1,2-diamina (15b)

5-Cloro-3-(5-fluor-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-

tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridina, 15a, (0,25 g, 0,53 mmol) e (1*S*,2*S*)-cicloexano-1,2-diamina (0,12 g, 1,08 mmol) foram dissolvidos em THF (3,0 mL) e aquecidos para 140°C por 20 minutos em um frasco vedado. O solvente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi purificado através de cromatografia de sílica gel (MeOH 0%-15%/CH_2Cl_2) para prover produto, 15b, como um sólido espumante branco (220 mg, 79% de rendimento).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (d, *J* =2,4 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,40 (d, *J* =2,4 Hz, 1H), 8,13 - 8,09 (m, 3H), 7,31 - 7,28 (m, 2H), 5,14 (d, *J* =6,6 Hz, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 1H), 2,69 (td, *J* =10,2, 4,7 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (d, *J* =5,6 Hz, 1H), 2,12 - 2,06 (m, 1H), 1,88 - 1,84 (m, 2H) e 1,60 - 1,21 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2,33 (M+1) 515,2.

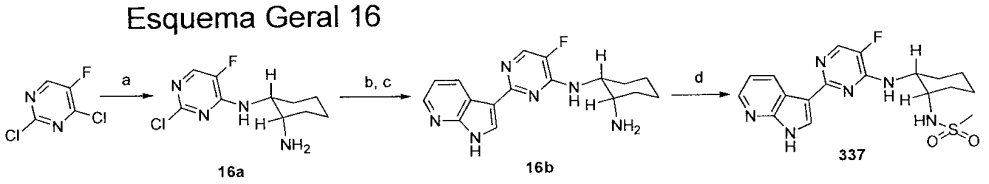
Formação de *N*-[(1S, 2S)-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]acetamida (433).

(1*S*,2*S*)-*N*-[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[5,4-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]cicloexano-1,2-diamina, 15b, (0,100 g, 0,194 mmol) foi dissolvida em diclorometano (2 mL) e tratada com ^{i}Pr$_2$NEt (0,075 g, 0,101 mL, 0,583 mmol). Cloreto de acetila (0,021 mL, 0,291 mmol) foi adicionado e a reação foi deixada agitar tem temperatura ambiente por 30 minutos. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em dicloroetano (2 mL) e tratado com LiOH (0,097 mL de solução 1M, 0,971 mmol). A mistura de reação foi aquecida no micro-ondas a 150°C por 10 minutos. A reação foi diluída com EtOAc (5 mL) e água e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x5 ml) e os extratos orgânicos combinados foram secos em Na_2SO_4 e concentrados *in vacuo* para prover o produto bruto, que foi purificado através de cromatografia de sílica gel (MeOH 0%-15% /CH_2Cl_2) para prover *N*-[(1*S*, 2*S*)-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]acetamida, 433, (34 mg, 44% de rendimento).

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 13,03 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,67 (d, *J* =2,1 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* =5,4 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* =2,3 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* =7,7 Hz, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 1H), 3,93 - 3,87 (m, 1H), 2,20 - 2,15 (m, 1H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,85 - 1,79 (m, 2H), 1,74 (s, 3H) e 1,52 - 1,36 (m,

4H) ppm; LCMS RT = 2,41 (M+1) 403,4.

Esquema Geral 16



(a) cicloexano-cis-1,2-diamina, isopropanol, $^{i}Pr_2NEt$ (b) 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina, $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, DME: DCE, 150°C, micro-ondas; (c) 1M LiOH 150°C, micro-ondas; (d) $MeSO_2Cl$, $^{i}Pr_2NEt$, DMF:DCM.

Formação de *N*1-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-il)cicloexano-*cis*-1,2-diamina (16a)

2,4-Dicloro-5-fluorpirimidina (0,50 g, 2,99 mmol) foi dissolvida em isopropanol (7 mL) e tratada com $^{i}Pr_2NEt$ (1,50 mL, 8,98 mmol). Cicloexano-*cis*-1,2-diamina (0,46 g, 4,03 mmol) foi adicionada e a reação foi deixada agitar em temperatura ambiente da noite para o dia. O solvente foi evaporado e a mistura de reação foi diluída com EtOAc (15 mL) e lavada com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (15 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 e concentradas *in vacuo* para prover o produto bruto. O bruto resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (MeOH 5%-30% /CH_2Cl_2) para prover 16a (370 mg, 50% de rendimento) como um sólido branco.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, *J* =2,8 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,13 (d, *J* =3,9 Hz, 1H) e 1,84 - 1,44 (m, 8H) ppm; LCMS RT = 0,8 (M+1) 245,1,

Formação de *N*1-(5-fluor-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)cicloexano-1,2-diamina (16b)

3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,26 g, 0,65 mmol) foi dissolvida em DME (8 mL) e tratada com *N*1-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-il)cicloexano-cis-1,2-diamina, 16a, (0,16 g, 0,65 mmol). $Pd(PPh_3)_4$ (0,10 mg, 0,08 mmol) e Na_2CO_3 aquoso 2M (3,25 mL) foram adicionados e a suspensão foi aquecida no micro-ondas para 150°C por 20 minutos. LiOH aquoso 1M (5 mL) foi adicionado e a reação foi aquecida

no micro-ondas para 150°C por mais 15 minutos. O solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2x20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 e concentradas *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (CH_2Cl_2 0%-100%/EtOAc) para prover produto 16b (140 mg, 66% de rendimento) como uma espuma marrom.

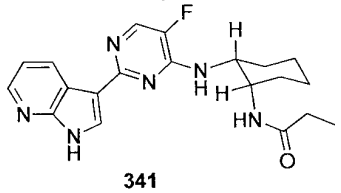
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,14 (s, 1H), 8,66 (d, *J* =8,0 Hz, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 3H), 7,81 (s, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 3,74 (s, 1H) e 1,92 - 1,49 (m, 8H) ppm; LCMS RT = 1,8 (M+1) 327,2.

Formação de *N*-[cis-2-[[5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]cicloexil]metanossulfonamida (337)

*N*1-(5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)cicloexano-1,2-diamina, 16b, (0,009 g, 0,027 mmol) foi dissolvida em uma mistura 8:2 de CH_2Cl_2/DMF (1 mL) e tratada com $^iPr_2NEt$ (0,019 mL, 0,110 mmol) e cloreto de metanossulfonila (0,006 mL, 0,083 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia, concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado através deHPLC com acetonitrila 10%-90%/água com TFA 0,03% para prover composto 337.

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,47 (s, 1H), 8,64 (d, *J* =7,8 Hz, 1H), 8,45 - 8,34 (m, 3H), 7,29 (dd, *J* =4,8, 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* =7,5 Hz, 1H), 4,47 - 4,25 (m, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,95 - 1,62 (m, 6H) e 1,49 - 1,24 (m, 2H) ppm.; LCMS RT = 2,3 (M+1) 405,3.

Os compostos que seguem podem ser preparados de uma maneira similar a uma descrita ou no Esquema 15 ou Esquema 16:



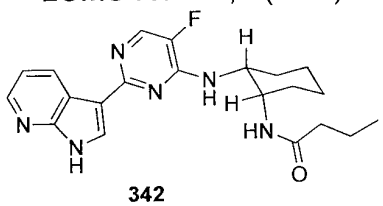
341

N-[*cis*-2-[[5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]-cicloexil]propanamida (341)

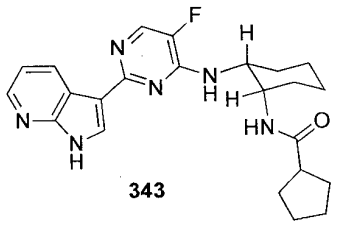
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,47 (s, 1H), 8,65 (d, *J* =8,1 Hz, 1H), 8,49 - 8,23 (m, 3H), 7,61 (d, *J* =7,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* =4,7, 8,0 Hz, 1H), 4,39 (d, *J*

=19,5 Hz, 2H), 2,10 (q, *J* =7,6 Hz, 2H), 1,79 - 1,64 (m, 6H), 1,48 (d, *J* =6,4 Hz, 2H) e 0,91 (t, *J* =7,6 Hz, 3H) ppm;

LCMS RT = 2,3 (M+1) 383,4.



342



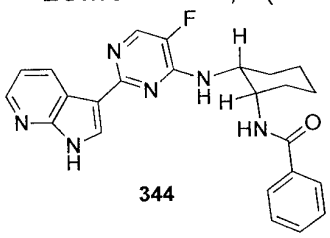
343

N-[*cis*-2-[[5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]cicloexil]butanamida (342)

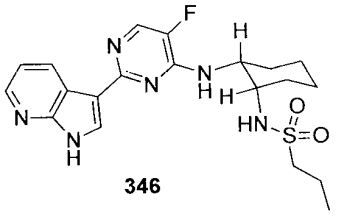
LCMS RT = 2,5 (M+1) 397,4.

N-[*cis*-2-[[5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]cicloexil]ciclopentanocarboxamida (343)

LCMS RT = 2,7 (M+1) 423,4.



344



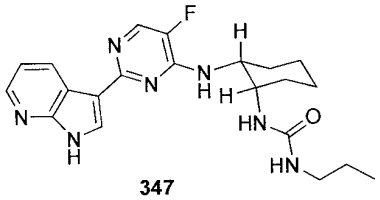
346

N-[cis-2-[[5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]cicloexil]benzamida (344)

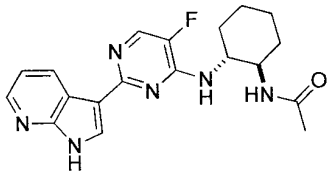
LCMS RT = 2,7 (M+1) 431,4.

N-[cis-2-[[5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]cicloexil]propano-1-sulfonamida (346)

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,41 (s, 1H), 8,65 (d, *J* =7,8 Hz, 1H), 8,38 - 8,33 (m, 3H), 7,28 (dd, *J* =4,7, 7,9 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* =8,1 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 2,83 (t, *J* =7,7 Hz, 2H), 1,85 - 1,70 (m, 6H), 1,59 (q, *J* =7,8 Hz, 2H), 1,47 - 1,24 (m, 2H) e 0,82 (t, *J* =7,4 Hz, 3H) ppm; LCMS RT = 2,6 (M+1) 433,3.



347



348

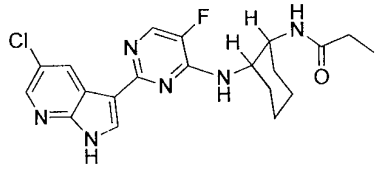
1-[*cis*-2-[[5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-

il]amino]cicloexil]-3-propil-ureia (347)

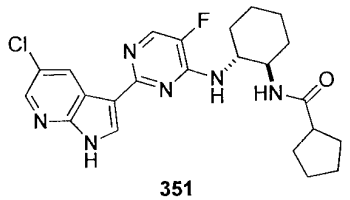
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,47 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,45 - 8,34 (m, 3H), 7,29 (dd, *J* = 4,8, 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,47 - 4,25 (m, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,95 - 1,62 (m, 6H) e 1,49 - 1,24 (m, 2H) ppm; LCMS RT = 2,4 (M+1) 412,4.

N-[(1*R*, 2*R*)-2-[[5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]cicloexil]acetamida (348)

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,53 (s, 1H), 8,66 (d, *J* =7,6 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 - 8,36 (m, 2H), 7,91 (d, *J* =7,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* =4,7, 7,9 Hz, 1H), 4,08 - 3,94 (m, 1H), 3,86 (d, *J* =8,4 Hz, 1H), 2,13 (d, *J* =24,3 Hz, 1H), 1,95 (d, *J* =10,2 Hz, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,73 (s, 3H) e 1,43 - 1,14 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2,2 (M+1) 369,4.



349



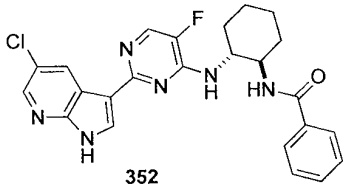
351

N-[*trans*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]propanamida (349)

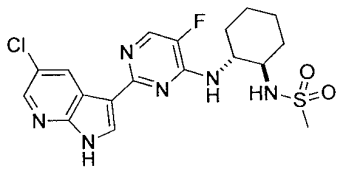
LCMS RT = 2,7 (M+1) 417,3 .

N-[(1*R*, 2*R*)-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]ciclopentanocarboxamida (351)

LCMS RT = 3,1 (M+1) 457,3 .



352



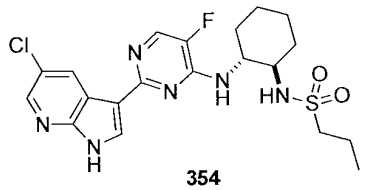
353

N-[(1*R*, 2*R*)-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]benzamida (352)

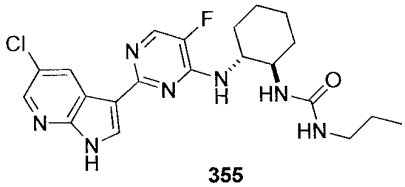
LCMS RT = 3,0 (M+1) 465,3 .

N-[(1*R*, 2*R*)-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]metanossulfonamida (353)

LCMS RT = 2,7 (M+1) 439,4 .



354



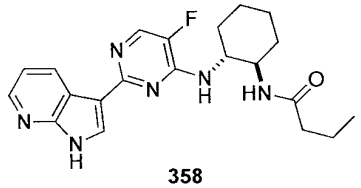
355

N-[(1*R*, 2*R*)-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]propano-1-sulfonamida (354)

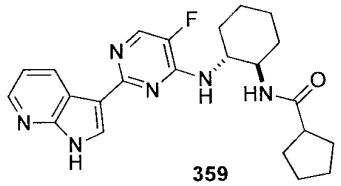
LCMS RT = 3,0 (M+1) 467,3

1-[(1*R*, 2*R*)-2-[[2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-3-propil-ureia (355)

LCMS RT = 2,8 (M+1) 446,3,



358



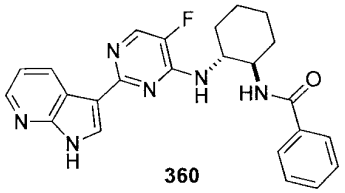
359

N-[(1*R*, 2*R*)-2-[[5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]cicloexil]butanamida (358)

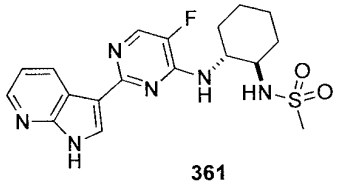
LCMS RT = 2,5 (M+1) 397,4,

N-[(1*R*, 2*R*)-2-[[5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]cicloexil]ciclopentanocarboxamida (359)

LCMS RT = 2,7 (M+1) 423,4



360



361

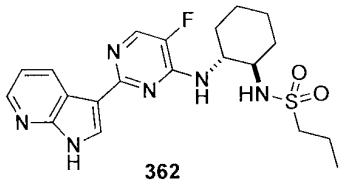
N-[(1*R*, 2*R*)-2-[[5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]cicloexil]benzamida (360)

LCMS RT = 2,63 (M+1) 431,4

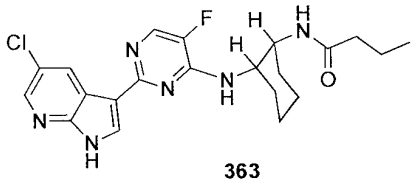
N-[(1*R*, 2*R*)-2-[[5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]cicloexil]metanossulfonamida (361)

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,54 (s, 1H), 8,66 (d, *J* =8,0 Hz, 1H), 8,43 - 8,36 (m, 3H), 7,32 (dd, *J* =4,7, 7,9 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* =8,3 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* =9,3 Hz, 1H), 3,35 (d, *J* =9,8 Hz, 1H), 2,91 (d, *J* =8,9 Hz, 3H), 2,12 - 2,02 (m, 2H), 1,79 - 1,73 (m, 2H) e 1,64 - 1,15 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2,4 (M+1)

405,3.



362



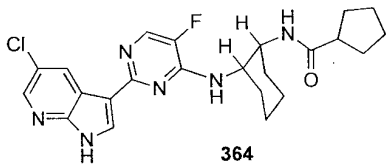
363

N-[(1*R*,2*R*)-2-[[5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]cicloexil]propano-1-sulfonamida (362)

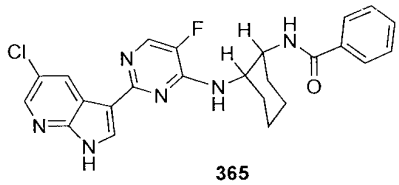
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,43 (s, 1H), 8,68 (d, *J* =7,9 Hz, 1H), 8,38 - 8,33 (m, 3H), 7,29 (dd, *J* =4,7, 7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* =8,6 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* =6,9 Hz, 1H), 3,33 - 3,26 (m, 1H), 3,07 - 2,89 (m, 2H), 2,07 (d, *J* =12,6 Hz, 2H), 1,76 (d, *J* =7,9 Hz, 2H), 1,61 - 1,33 (m, 6H) e 0,90 (t, *J* =7,4 Hz, 3H) ppm; LCMS RT = 2,6 (M+1) 433,3.

N-[*trans*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]butanamida (363)

LCMS RT = 2,9 (M+1) 431,3.



364



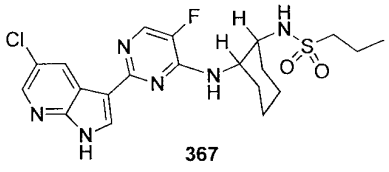
365

N-[(*trans*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]ciclopentanocarboxamida (364)

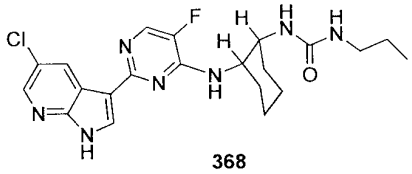
LCMS RT = 3,1 (M+1) 457,3.

N-[*trans*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]benzamida (365)

LCMS RT = 3,0 (M+1) 465,3.



367



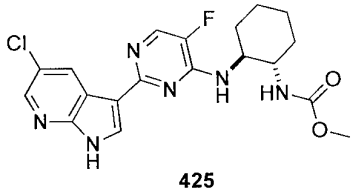
368

N-[*trans*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]propano-1-sulfonamida (367)

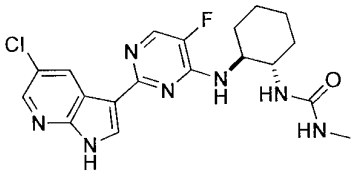
LCMS RT = 3,0 (M+1) 467,3.

1-[trans-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-3-propil-ureia (368)

LCMS RT = 2,8 (M+1) 446,3.



425



426

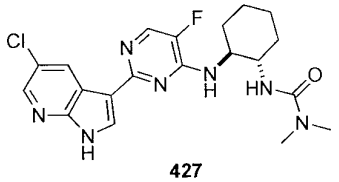
Metil *N*-[(1*S*, 2*S*)-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]carbamato (425)

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 13,02 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,44 - 8,40 (m, 2H), 7,26 (d, *J* =6,5 Hz, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,66 (d, *J* =9,8 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,13 (s, 1H), 2,02 (d, *J* =9,2 Hz, 1H), 1,78 (d, *J* =9,6 Hz, 2H) e 1,47 - 1,34 (m, 4H) ppm;

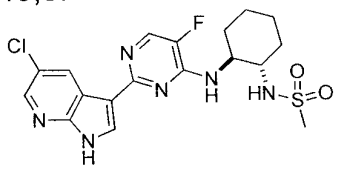
LCMS RT = 2,1 (M+1) 419,2.

1-[(1*S*, 2*S*)-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-3-metil-ureia (426)

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,56 (s, 1H), 8,70 (d, *J* =2,2 Hz, 1H), 8,35 (dd, *J* =2,4, 6,8 Hz, 2H), 8,28 (d, *J* =4,2 Hz, 1H), 5,99 (d, *J* =7,0 Hz, 1H), 5,80 - 5,63 (m, 1H), 3,91 - 3,87 (m, 1H), 3,66 - 3,45 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,30 (d, *J* =13,0 Hz, 1H), 2,04 (d, *J* =46,9 Hz, 1H), 1,78 (d, *J* =8,5 Hz, 2H) e 1,56 - 1,23 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2,5 (M+1) 419,5.



427



428

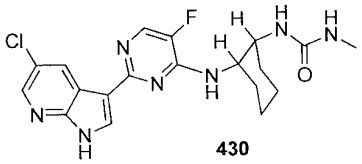
3-[(1*S*, 2*S*)-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-1,1-dimetil-ureia (427)

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,59 (s, 1H), 8,72 (d, *J* =2,3 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* =2,7 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* =2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* =4,4 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,19 (d, *J* =7,8 Hz, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 1H), 2,68 (s, 6H), 2,31 (d, *J* =11,6 Hz, 1H), 1,95 (d, *J* =9,8 Hz, 1H), 1,79 (d, *J* =10,4 Hz, 2H) e 1,60 - 1,32 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2,7 (M+1) 432,4.

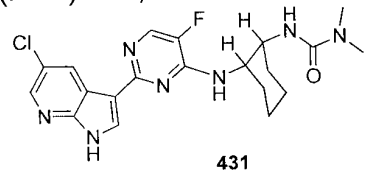
N-[(1*S*, 2*S*)-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]metanossulfonamida (428)

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,54 (s, 1H), 8,72 (d, *J* =2,3 Hz, 1H), 8,38 -

8,29 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,21 (d, *J* =8,3 Hz, 1H), 4,52 (s amplo, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,09 (d, *J* =12,8 Hz, 2H), 1,78 (s amplo, 2H) e 1,49 - 1,39 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2,7 (M+1) 439,4.



430



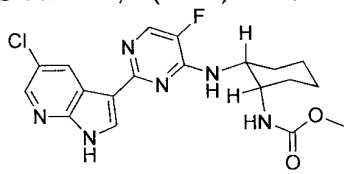
431

1-[*cis*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-3-metil-ureia (430)

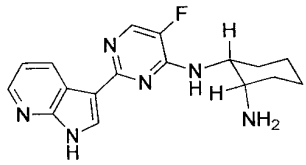
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,61 (s, 1H), 8,68 (d, *J* =2,2 Hz, 1H), 8,39 - 8,31 (m, 4H), 6,12 (d, *J* =6,7 Hz, 1H), 5,91 - 5,83 (m, 1H), 4,29 - 4,13 (m, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,93 (d, *J* =12,8 Hz, 1H) e 1,74 - 1,53 (m, 7H) ppm; LCMS RT = 2,6 (M+1) 418,5.

3-[*cis*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-1,1-dimetil-ureia (431)

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,54 (s, 1H), 8,68 (d, *J* =2,3 Hz, 1H), 8,33 - 8,29 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 5,72 (d, *J* =6,9 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 2,76 (s, 6H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,74 - 1,63 (m, 4H) e 1,55 - 1,45 (m, 2H) ppm; LCMS RT = 2,8 (M+1) 432,4.



432



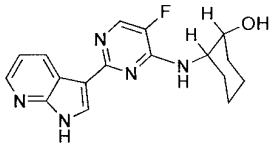
206

Metil *N*-[*cis*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]carbamato (432)

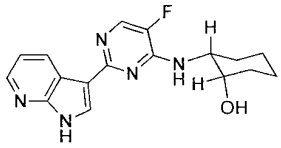
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,54 (s, 1H), 8,67 (d, *J* =2,2 Hz, 1H), 8,35 - 8,29 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,05 (d, *J* =7,2 Hz, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,87 (d, *J* =10,9 Hz, 2H), 1,71 - 1,65 (m, 4H) e 1,43 (d, *J* =7,4 Hz, 2H) ppm; LCMS RT = 2,9 (M+1) 419,4.

N-[5-fluor-2-(1*H*-pirrol[5,4-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]cicloexano-*cis*-1,2-diamina (206)

LCMS RT = 1,9 (M+1) 327,2.



207



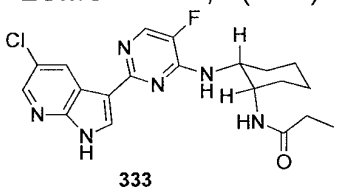
277

trans-2-[[5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]cicloexanol (207)

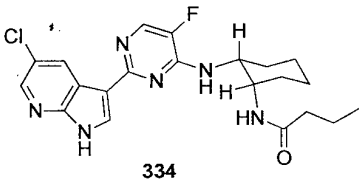
LCMS RT = 2,2 (M+1) 328,2.

cis-2-[[5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]cicloexanol (277)

LCMS RT = 1,6 (M+1) 328,2.



333



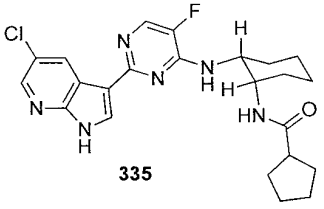
334

N-[*cis*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]propanamida (333)

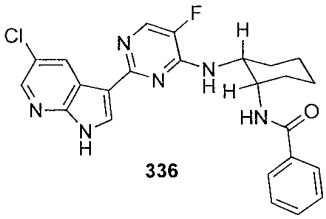
LCMS RT = 2,7 (M+1) 417,4.

N-[*cis*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]butanamida (334)

LCMS RT = 2,9 (M+1) 431,4.



335



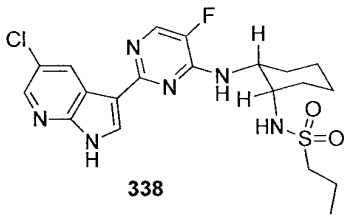
336

N-[*cis*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]ciclopentanocarboxamida (335)

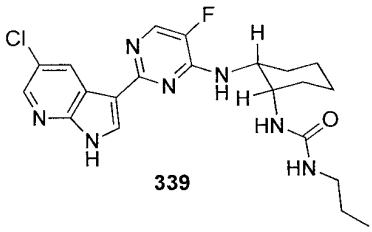
LCMS RT = 3,1 (M+1) 457,3.

N-[*cis*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]benzamida (336)

LCMS RT = 3,0 (M+1) 465,4.



338



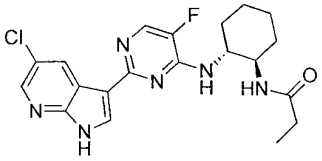
339

N-[*cis*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]propano-1-sulfonamida (338)

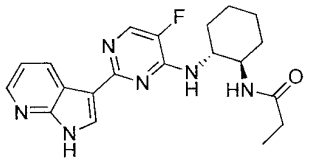
LCMS RT = 2,9 (M+1) 467,3.

1-[*cis*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-3-propil-ureia (339)

LCMS RT = 2,9 (M+1) 446,3.



350



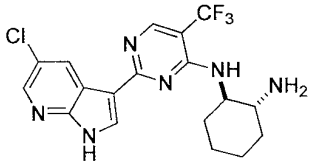
356

1-[*trans*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-3-propil-ureia (350)

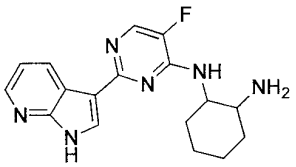
LCMS RT = 2,6 (M+1) 403,3.

N-[(1*R*, 2*R*)-2-[[5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]cicloexil]propanamida (356)

LCMS RT = 2,3 (M+1) 383,4.



31



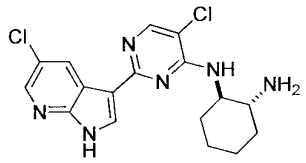
4

(1*R*, 2*R*)-*N*1-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-4-il)cicloexano-1,2-diamina (31)

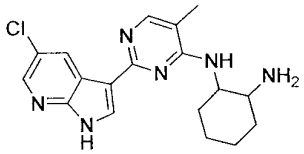
LCMS RT = 2,2 (M+1) 411,2.

*N*1-(5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)cicloexano-1,2-diamina (4)

LCMS RT = 2,2 (M+1) 327,2.



115



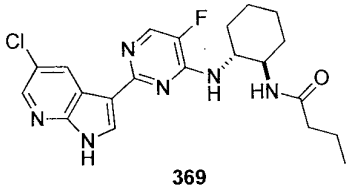
116

(1*R*, 2*R*)-*N*1-(5-cloro-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)cicloexano-1,2-diamina (115)

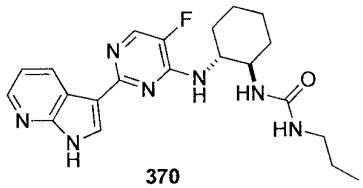
LCMS RT = 1,3 (M+1) 377,2.

*N*1-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-metilpirimidin-4-il)cicloexano-1,2-diamina (116)

LCMS RT = 3,3 (M+1) 357,2.



369



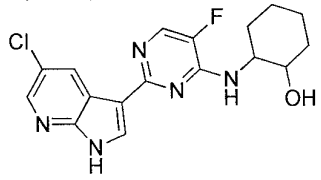
370

N-[(1*R*, 2*R*)-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]butanamida (369)

LCMS RT = 2,9 (M+1) 431,3.

1-[(1*R*, 2*R*)-2-[[5-fluor-2-(1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-3-propil-ureia (370)

LCMS RT = 2,4 (M+1) 412,4.

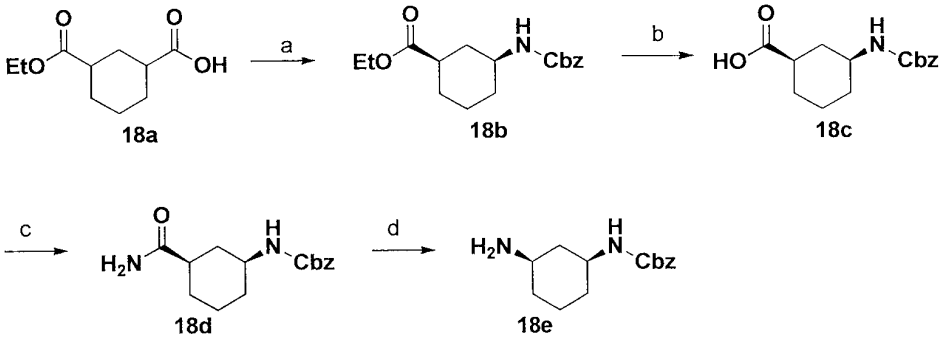


412

2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-(2-metoxicicloexil)-pirimidin-4-amina (412)

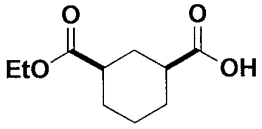
LCMS RT = 3,5 (M+1) 376,4.

Esquema Geral 18



i. DPPA, Et_3N, tolueno, 110°C; ii BnOH, 85°C (b) LiOH, THF: H_2O (c) Boc_2O, piridina, NH_4HCO_3, dioxano (d) BTIB, CH_3CN:H_2O.

Formação de ácido (1*S*, 3*R*)-3-(etoxicarbonil)cicloexanocarboxílico (18a)



Ácido (1*S*, 3*R*)-3-(etoxicarbonil)cicloexanocarboxílico pode ser preparado seguino os procedimentos da literatura descritos em: Barnett, C. J., Gu, R. L., Kobierski, M. E., WO-2002024705. *Stereoselective process for preparing cyclohexyl amine derivatives.*

Formação de etil (1*R*, 3*S*)-3-benziloxicarbonilaminocicloexanocarboxilato (18b)

Ácido (1*S*, 3*R*)-3-(etoxicarbonil)cicloexanocarboxílico, 18a, (10,0 g, 49,9 mmol) foi dissolvido em tolueno (100 mL) e tratado com trietilamina (7,6 mL, 54,9 mmol) e DPPA (12,2 mL, 54,9 mmol). A solução resultante foi aquecida para 110 C e agitada por 1 hora. Após esfriar para 70°C, álcool benzílico (7,7 mL, 74,9 mmoles) foi adicionado e a mistura foi aquecida para 85°C da noite para o dia. A solução resultante foi esfriada para temperatura ambiente, vertida em EtOAc (150 mL) e água (150 mL) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x75 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (100 mL) e salmoura (100 mL), secos em Na_2SO_4 e concentrados *in vacuo*. O material bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 0%-50% /hexanos) para prover 18b (15,3 g, contendo ~25% de álcool benzílico), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Formação de ácido (1*R*, 3*S*)-3-benziloxicarbonilaminociclo-exanocarboxílico (18c)

Etil (1*R*, 3*S*)-3-benziloxicarbonilaminocicloexanocarboxilato, 18b, (36 g, 117,9 mmol) foi dissolvido em THF (144,0 mL) e tratado com uma solução de LiOH (5,647 g, 235,8 mmol) em água (216,0 mL). Após agitar da noite para o dia, a mistura de reação foi diluída com água (100 mL), lavada com terc-butil metil éter (150 mL) e trazida para pH 3 através da adição de HCl 3N. A solução ácida foi extraída com EtOAc (3x100 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secas em Na_2SO_4 e concentradas *in vacuo*.

O produto bruto foi triturado com metil terc-butil éster (30 mL) e filtrado para prover uma primeira coleta de cristais. O filtrado foi tratado com heptano (20 mL), concentrado para 30 mL e deixado descansar em temperatura ambiente por 3 horas para prover um segundo grupo de cristais que foi coletado através de filtragem para um total de 14,4 g (44% de rendimento) 18c.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 - 7,33 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,68 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 2,44 (d, *J* =11,0 Hz, 1H), 2,32 (d, *J* =11,7 Hz, 1H), 2,03 - 1,86 (m, 3H) e 1,48 - 0,88 (m, 4H) ppm.

Formação de benzil *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-carbamoilcicloexil]carbamato (18d)

A uma solução de ácido (1*R*, 3*S*)-3-Benziloxicarbonilaminocicloexanocarboxílico, 18c, (10,0 g, 36,1 mmol) em 1,4-dioxana (300 mL) foi adicionada piridina (2,9 mL, 36,1 mmol), seguido por di-*terc*-butil dicarbonato (10,7 mL, 46,9 mmol) e bicarbonato de amônio (10,1 g, 126,2 mmol). After 3 horas, outra porção de di-*terc*-butil dicarbonato (1,5 g, 6,8 mmol) e bicarbonato de amônio (1,5 g, 6,8 mmol) foi adicionada e agitação foi continuada da noite para o dia. A reação foi extinta através da adição de HCl 2N (400 ml) e agitada por 1 hora. A suspensão resultante foi filtrada sob pressão reduzida, lavada com HCl 2N (50 mL), água (8x50 mL) e hexanos (3x50 mL) e seca a vácuo para prover benzil *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-carbamoilcicloexil]carbamato, 18d, (9,1 g, 91%) como um sólido branco.

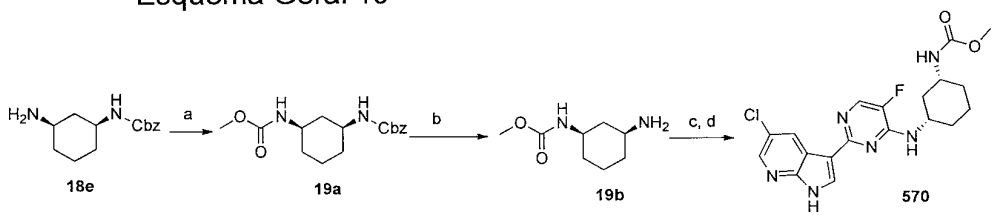
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 - 7,24 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 3,58 - 3,44 (m, 1H), 2,38 - 2,21 (m, 1H), 2,17 (d, *J* =12,7, 1H), 2,05 - 1,78 (m, 8H), 1,54 - 0,97 (m, 5H).

Formação de benzil *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-aminocicloexil]carbamato (18e)

Benzil *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-carbamoilcicloexil]carbamato, 18d, (9,1 g, 32,9 mmol) foi suspenso em uma mistura de acetonitrila (100 mL) e água (100 mL) e tratado com bis(trifluoracetoxi)iodobenzeno (15,5 g, 36,1 mmol). A suspensão foi deixada agitar em temperatura ambiente da noite para o dia e foi então extinta com HCl 1N (100 mL). Após evaporação da acetonitrila, a solução aquosa ácida foi lavada com EtOAc (2x150 mL). O pH foi ajustado para básico através da adição de KOH sólido e a emulsão resultante foi extraída com EtOAc (3x200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 e concentradas *in vacuo* para prover produto 18e (6,2 g, 75% de rendimento).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 - 7,45 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,90 (s amplo., 1H), 3,58 (s amplo., 1H), 2,72 - 2,97 (m, 1H), 2,14 (d, *J* =11,90 Hz, 1H), 1,87 - 2,02 (m, 1H), 1,73 - 1,87 (m, 2H), 1,21 - 1,46 (m, 1H), 0,89 - 1,18 (m, 3H).

Esquema Geral 19



(a) MeOCOCl, Et_3N, THF (b) H_2, Pd/C, EtOH (c) 5-cloro-3-(5-fluor-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridina, THF,130°C, micro-ondas (d) LiOH, 130°C, micro-ondas.

Formação de metil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-benziloxicarbonil-aminocicloexil]carbamato (19a)

Benzil *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-aminocicloexil]carbamato, 18e, (0,99 g, 3,99 mmol) foi dissolvido em THF (20 mL) e tratado com cloroformato de metila (0,62 mL, 7,97 mmoles), seguido por trietilamina (1,67 mL, 11,96 mmoles).

Após agitar por 1 hora em temperatura ambiente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído em mistura 1:3 de CH_2Cl_2:EtOAc (130 mL) e lavado com HCl 1N (50 mL) e Na_2CO_3 Na (50 mL). A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para dar o produto desejado, 19a, como um sólido branco (1,09g, 89% de rendimento).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 - 7,37 (m, 5H), 5,02 (s, 2H), 4,26 - 4,62 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,34 - 3,54 (m, 2H), 2,24 (d, J =11,71 Hz, 1H), 1,82 - 2,03 (m, 2H), 1,72 (dt, J =3,14, 13,93 Hz, 1H), 1,23 - 1,44 (m, 1H), 0,79 - 1,02 (m, 3H).

Formação de metil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-aminocicloexil]carbamato (19b)

Metil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-benziloxicarbonilaminocicloexil]carbamato, 19a, (1,09 g, 3,56 mmol) foi dissolvido em etanol (100 mL) e tratado com Pd 10%/C (0,38 g, 0,36 mmol). O frasco foi tampado, desgaseificado e equipado com um balão de hidrogênio e deixado agitar da noite para o dia. A mistura de reação foi filtrada sob nitrogênio e concentrada *in vacuo* para prover o produto, 19b, como um sólido branco.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,31 - 3,56 (m, 1H), 3,03 (s, 4H), 2,81 (t, J =10,67 Hz, 1H), 2,03 - 2,20 (m, 1H), 1,71 - 2,01 (m, 3H), 1,27 - 1,49 (m, 1H), 0,92 - 1,14 (m, 3H).

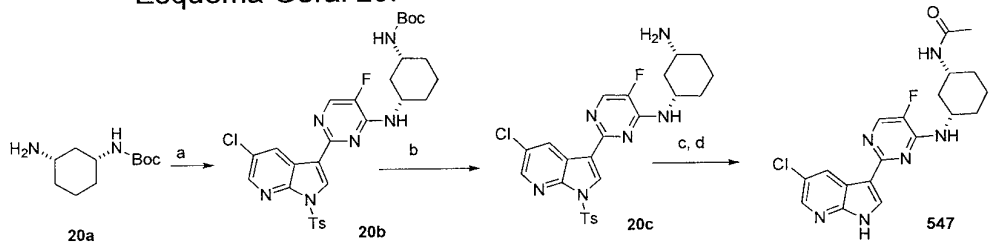
Formação de metil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]carbamato (570)

5-cloro-3-(5-fluor-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonil)-pirrol[2,3-b]piridina, 19b, (2,04 g, 4,39 mmol) e metil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-amino-cicloexil]carbamato (0,60 g, 3,14 mmol) foram suspensos em THF (16 mL) e aquecidos no micro-ondas para 130° por 20 minutos. Hidróxido de lítio (15,67 mL de solução 1M, 15,67 mmoles) foi adicionado e a mistura resutante foi aquecida no micro-ondas por 20 min a 130°C. A solução resultante foi diluída com água (150 mL) e acetato de etila (200 mL) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAC (100 mL) e as camadas orgânicas foram combinadas, secas em Na_2SO_4 e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (E-

tOAc 40-100% /hexanos) seguido por tratamento das frações puras com HCl 4N em dioxana para prover o cloridrato do composto, 570, como um sólido esbranquiçado.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,81 (d, *J* =2,1 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* =2,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (d, *J* =4,1 Hz, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 1H), 3,71 - 3,52 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,36 (d, *J* =10,5 Hz, 1H), 2,18 (d, *J* =10,7 Hz, 1H), 2,04 - 1,86 (m, 2H), 1,57 (s, 1H) e 1,43 - 1,15 (m, 3H) ppm; LCMS RT = 2,0 (M+1) 419,4 (M-1) 417,3.

Esquema Geral 20.



(a) 5-cloro-3-(5-fluor-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridina, THF (b) CH_2Cl_2, ácido trifluoracético (c) cloreto de acetila, Et_3N, THF (d) LiOH, 130°C, micro-ondas.

Formação de *terc*-butil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]carbamato (20b)

terc-Butil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-aminocicloexil]carbamato, 20a, (0,15 g, 0,70 mmol) e 5-cloro-3-(5-fluor-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridina, 1a, (0,49 g, 1,05 mmol) foram dissolvidos em THF (30 mL) e deixados agitar em temperatura ambiente da noite para o dia. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de duas rodadas de cromatografia de sílica gel - primeira com (MeOH 0%-10% /CH_2Cl_2) segunda com (EtOAc 10%-50% /hexanos) para prover *terc*-butil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]carbamato (20b) (330 mg, 38%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (t, *J* =3,3 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,02 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,25 - 4,16 (m, 1H), 3,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 2,48 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,26 (d, *J* = 12,8 Hz,

1H), 2,11 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,95 - 1,89 (m, 1H), 1,69 - 1,56 (m, 1H), 1,44 (s, 9H) e 1,28 - 1,11 (m, 3H) ppm.

Formação de (1*R*, 3*S*)-*N*1-[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]cicloexano-1,3-diamina (20c)

terc-Butil *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]carbamato, 20b, (0,33 g, 0,53 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (10 mL) e tratado com ácido trifluoracético (2 mL). Após agitar por 2 horas, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi passado por uma coluna de carbonato apoiada em polímero para prover a base livre de

(1*R*, 3*S*)-*N*1-[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]cicloexano-1,3-diamina , 20c, (0,25 g, 0,43 mmol, 81%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (dd, *J* = 2,4, 6,3 Hz, 1H), 8,52 - 8,49 (m, 1H), 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,14 - 8,04 (m, 3H), 7,29 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,61 (s, 1H), 4,28 - 4,16 (m, 1H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,39 - 2,31 (m, 1H), 2,08 - 1,90 (m, 3H), 1,63 - 1,50 (m, 1H) e 1,40 - 1,17 (m, 3H) ppm .

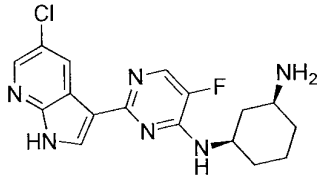
Formação de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]acetamida (547)

(1*R*, 3*S*)-*N*1-[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]cicloexano-1,3-diamina, 20c, (0,050 g, 0,097 mmol) foi dissolvida em THF (1,0 mL) e tratada com trietilamina (0,041 mL, 0,290 mmol) e cloreto de acetila (0,013 mL, 0,190 mmol). Após agitar da noite para o dia, o solvente foi evaporado e o resíduo foi absorvido em THF (1,0 mL) e tratado com LiOH 1M (1,0 mL, 1,0 mmol). A mistura de reação foi aquecida no micro-ondas para 130°C por 10 minutos. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de HPLC, usando H_2O 5%-70% /acetonitrila com TFA 0,1%. As frações purificadas foram concentradas até secar para prover o sal de TFA do produto, que foi dissolvido em MeOH e passado por um cartucho de carbonato ligado a polímero para prover a base livre de produto, 547.

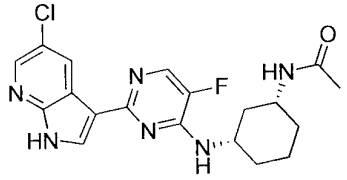
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,81 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (d, *J* =4,1, 1H), 4,23 (t, *J* =11,4, 1H), 3,90 (t, *J* =11,4, 1H), 2,35 (d, *J* =11,6, 1H),

2,20 (d, *J* = 12,5, 1H), 2,00 (d, *J* =15,9, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,67 (dd, *J* = 26,3, 13,2, 1H), 1,53 -1,06 (m, 3H) ppm LCMS RT = 2,1 (M+1) 403,2.

Os compostos que seguem podem ser preparados através de métodos similares àqueles descritos no Esquema 19 e no Esquema 20:



542



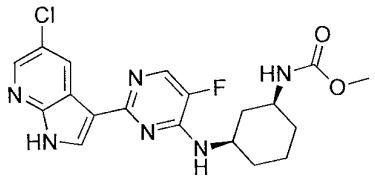
576

(1*R*, 3*S*)-*N*1-[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]cicloexano-1,3-diamina (542)

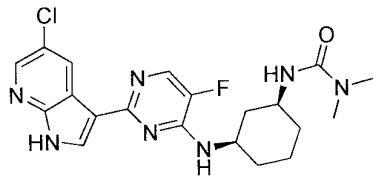
LCMS RT = 1,4 (M+1) 361,4.

N-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]acetamida (576)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,81 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (d, *J* =4,1, 1H), 4,23 (t, *J* =11,4, 1H), 3,90 (t, *J* = 11,4, 1H), 2,35 (d, *J* = 11,6, 1H), 2,20 (d, *J* = 12,5, 1H), 2,00 (d, *J* = 15,9, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,67 (dd, *J* = 26,3, 13,2, 1H), 1,53 -1,06 (m, 3H) ppm; LCMS RT = 1,8 (M+1) 403 (M-1) 401,4.



548



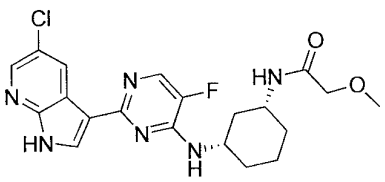
549

Metil *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]carbamato (548).

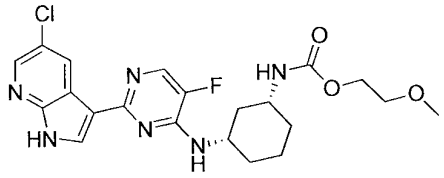
LCMS RT = 2,8 (M+1) 419,5.

3-[(1*S*, 3*R*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-1,1-dimetil-ureia (549).

LCMS RT = 2,6 (M+1) 432,5.



591



592

N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-2-metoxi-acetamida (591)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,34 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,21 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,74 - 1,62 (m, 1H) e 1,54 - 1,28 (m, 3H) ppm.

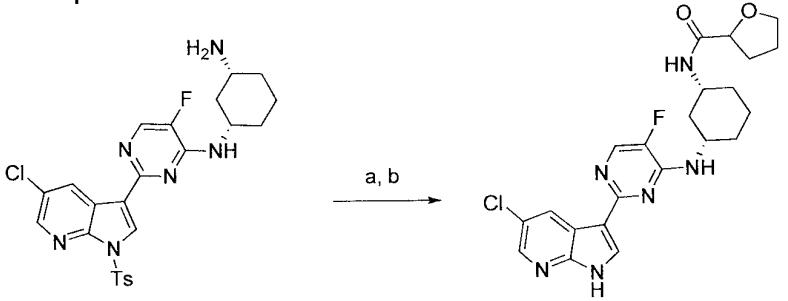
LCMS RT = 2,6 (M+1) 433,4.

2-metoxietil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]carbamato (592)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,84 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, *J* =3,97 Hz, 1H), 4,18 - 4,34 (m, 1H), 4,14 (s amplo., 2H), 3,49 - 3,74 (m, 3H), 3,3 (s, 3H) 2,38 (d, *J* =9,06 Hz, 1H), 2,19 (d, *J* =13,41 Hz, 1H), 1,84 - 2,11 (m, 2H), 1,51 - 1,78 (m, 1H), 1,12 - 1,47 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 2,5 (M+1) 463,4.

Esquema Geral 21:



20c 638

(a) ácido tetraidrofuran-2-carboxílico, EDC, HOBt, DIPEA, CH_2Cl_2, rt (b) LiOH, 130°C, micro-ondas

Formação de cloridrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]tetraidrofuran-2-carboxamida (638).

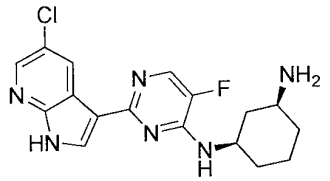
A uma solução de (1*S*, 3*R*)-*N*1-[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]cicloexano-1,3-

diamina, 20c, (60 mg, 0,12 mmol) em CH_2Cl_2 (3mL) foram adicionados ácido tetraidrofurano-2-carboxílico (20,3mg, 0,17 mmol), EDC (26,8 mg, 0,14 mmol), HOBt (17,8mg, 0,12 mmol) e DIPEA (60,2mg, 0,47 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em THF (4 mL) e tratado com hidróxido de lítio aquoso 1M (3,0 mL, 3,0 mmoles). A mistura de reação foi aquecida no micro-ondas para 130°C por 20 min. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através deHPLC, usando MeOH 5-70% /H_2O com HCl 6M durante 15 minutos. As frações purificadas foram concentradas para prover o cloridrato de *N*-[(1*R*, 3S)-3-[[2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]tetraidrofuran-2-carboxamida, 638.

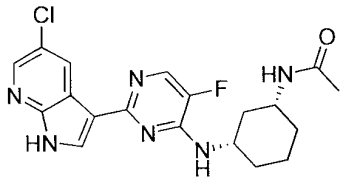
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,55 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,46 - 8,45 (m, 1H), 8,29 - 8,27 (m, 2H), 4,28 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,00 - 3,87 (m, 3H), 2,36 - 2,16 (m, 3H), 2,00 - 1,91 (m, 5H) e 1,75 - 1,41 (m, 4H) ppm.

LCMS RT = 3,77 (M+1) 459,37, (M-1) 457,35.

Os compostos que seguem podem ser preparados através de métodos similares àqueles descritos nos Esquemas 19, Esquema 20 e Esquema 21:



542



576

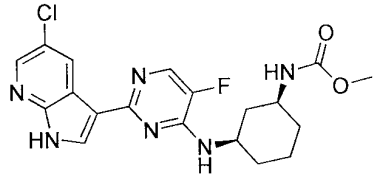
(1R, 3*S*)-*N*1-[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]cicloexano-1,3-diamina (542)

LCMS RT = 1,4 (M+1) 361,4.

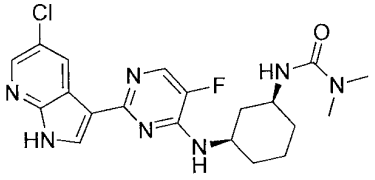
N-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]acetamida (576)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,81 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (d, *J* =4,1, 1H), 4,23 (t, *J* =11,4, 1H), 3,90 (t, *J* = 11,4, 1H), 2,35 (d, *J* = 11,6, 1H), 2,20 (d, *J* = 12,5, 1H), 2,00 (d, *J* = 15,9, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,67 (dd, *J* = 26,3, 13,2, 1H), 1,53 -1,06 (m, 3H) ppm; LCMS RT = 1,8 (M+1) 403 (M-1)

401,4.



548



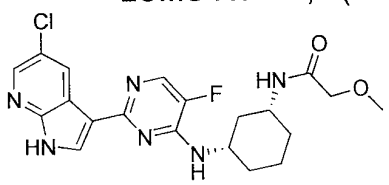
549

Metil *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]carbamato (548).

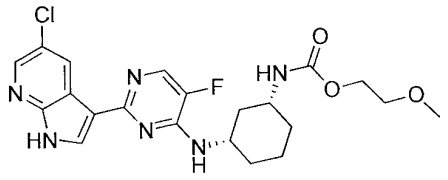
LCMS RT = 2,8 (M+1) 419,5.

3-[(1*S*, 3*R*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-1,1-dimetil-ureia (549).

LCMS RT = 2,6 (M+1) 432,5.



591



592

N-[(1R, 3S)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-2-metoxi-acetamida (591)

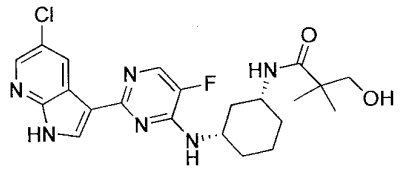
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,34 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,21 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,74 - 1,62 (m, 1H) e 1,54 - 1,28 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 2,6 (M+1) 433,4.

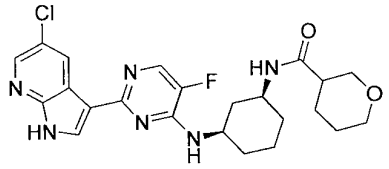
2-metoxietil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]carbamato (592)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,84 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, *J* =3,97 Hz, 1H), 4,18 - 4,34 (m, 1H), 4,14 (s amplo., 2H), 3,49 - 3,74 (m, 3H), 3,3 (s, 3H) 2,38 (d, *J* =9,06 Hz, 1H), 2,19 (d, *J* =13,41 Hz, 1H), 1,84 - 2,11 (m, 2H), 1,51 - 1,78 (m, 1H), 1,12 - 1,47 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 2,5 (M+1) 463,4.



650



633

Cloridrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-3-hidroxi-2,2-dimetil-propanamida (650)

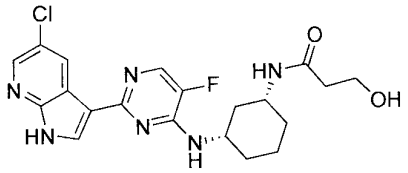
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,56 - 8,54 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,29 (t, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,93 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,34 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,18 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,01 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 1,73 - 1,37 (m, 4H) e 1,15 (s, 6H) ppm.

LCMS RT = 3,79 (M+1) 461,38, (M-1) 459,4.

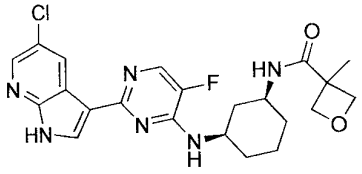
Cloridrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]tetraidropiran-3-carboxamida (633)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,64 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,39 (t, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 3H), 3,54 - 3,30 (m, 2H), 2,52 - 2,43 (m, 1H), 2,37 - 2,33 (m, 1H), 2,20 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,01 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 1,90 - 1,88 (m, 1H), 1,83 - 1,63 (m, 4H) e 1,59 - 1,26 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 3,25 (M+1) 473,42, (M-1) 471,1.



634



635

Cloridrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-3-hidroxi-propanamida (634)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,61 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,37 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,42 (t, *J* = 5,5 Hz, 3H), 2,20 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,03 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H) e 1,76 - 1,29 (m, 4H) ppm.

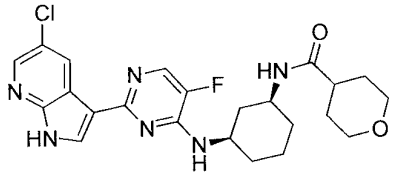
LCMS RT = 3,47 (M+1) 433,21, (M-1) 431,3.

Cloridrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-

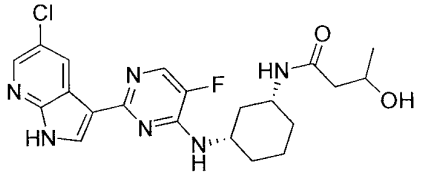
il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-3-metil-oxetano-3-carboxamida (635)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,48 - 8,45 (m, 2H), 8,29 - 8,23 (m, 2H), 4,84 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,26 - 4,23 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,77 - 3,62 (m, 2H), 2,36 (s, 1H), 2,18 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,02 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 1,70 - 1,25 (m, 4H) e 1,59 (s, 3H) ppm.

LCMS RT = 3,12 (M+1) 459,38, (M-1) 457,4.



636



640

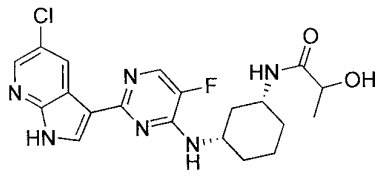
Cloridrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]tetraidropirano-4-carboxamida (636)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,64 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 3,96 - 3,87 (m, 3H), 3,47 - 3,37 (m, 2H), 2,49 - 2,35 (m, 2H), 2,21 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,02 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H) e 1,83 - 1,23 (m, 8H) ppm. LCMS RT = 3,12 (M+1) 473,4, (M-1) 471,4.

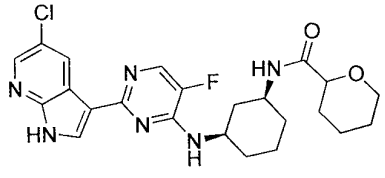
Cloridrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-3-hidroxi-butanamida (640)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,69 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,14 (q, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,94 (t, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,40 - 2,19 (m, 4H), 2,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,59 - 1,44 (m, 3H) e 1,18 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H) ppm.

LCMS RT = 3,37 (M+1) 447,41, (M-1) 445,1.



642



651

Cloridrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-2-hidroxi-propanamida (642)

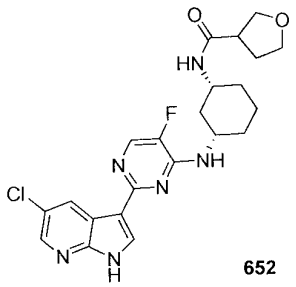
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,68 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,39 (d, *J*

= 1,5 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,98 (m, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,23 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,04 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H) e 1,77 - 1,36 (m, 7H) ppm.

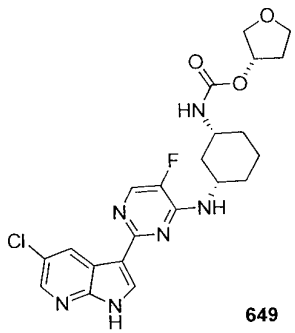
LCMS RT = 3,52 (M+1) 433,58, (M-1) 431,3.

Cloridrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]tetraidropiran-2-carboxamida (651)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,56 - 8,51 (m, 2H), 8,33 - 8,29 (m, 2H), 4,30 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 11,5, 23,4 Hz, 2H), 3,83 - 3,79 (m, 1H), 3,55 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,35 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,19 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 4H) e 1,73 - 1,37 (m, 8H) ppm. LCMS RT = 4,1 (M+1) 473,41, (M-1) 471,4.



652



649

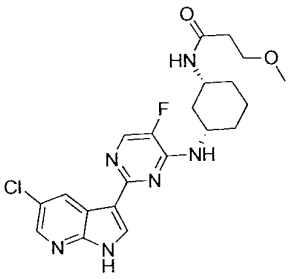
Cloridrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]tetraidrofuran-3-carboxamida (652)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,72 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 4,02 - 3,88 (m, 3H), 3,86 - 3,78 (m, 2H), 3,07 - 3,02 (m, 1H), 2,42 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,25 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,19 - 2,06 (m, 4H) e 1,79 - 1,35 (m, 4H) ppm.

LCMS RT = 3,9 (M+1) 459,41, (M-1) 457,4.

(*S*)-tetraidrofuran-3-il (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexilcarbamato (649)

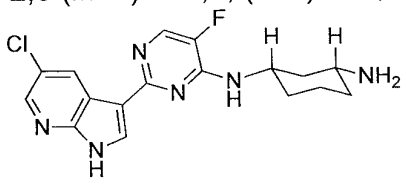
LCMS RT = 3,3 (M+1) 475,37, (M-1) 473,35.



611

N-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexil)-3-metoxipropanamida (611)

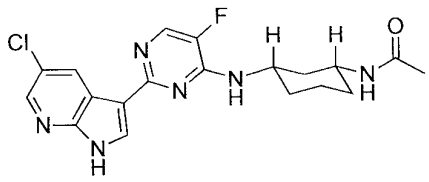
LCMS RT = 2,0 (M+1) 447,4, (M-1) 445,4.



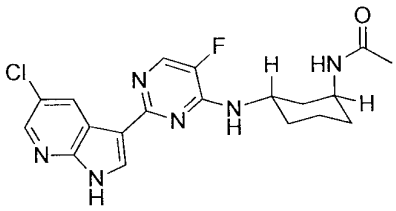
540

N-[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[5,4-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]cicloexano-cis-1,3-diamina (540)

LCMS RT = 1,4 (M+1) 361,5.



452



457

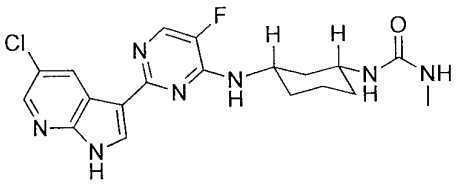
N-[*cis*-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-il]amino]cicloexil]acetamida (452)

(preparada a partir de *cis/tra*ns 1,3-diamino cicloexano; separada através de HPLC de diastereôero trans)

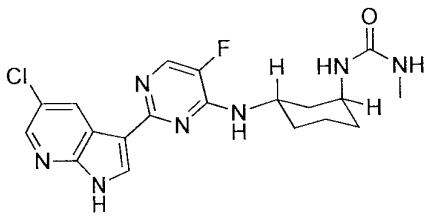
LCMS RT = 1,3 (M+1) 403,1 (M-1) 401,1,

N-[*trans*-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]acetamida acetamida (457) (separada através de HPLC de diastereôero cis)

LCMS RT = 1,6 (M+1) 403,2 (M-1) 401,1.



455



458

1-[*cis*-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-3-metil-ureia (455)

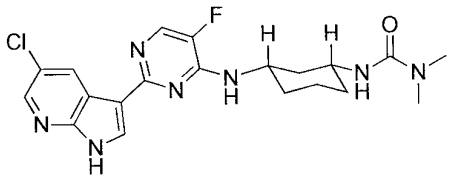
(preparada a partir de cis/trans 1,3diamino cicloexano; separada através de HPLC de diastereôero trans)

LCMS RT = 1,7 (M+1) 416,2.

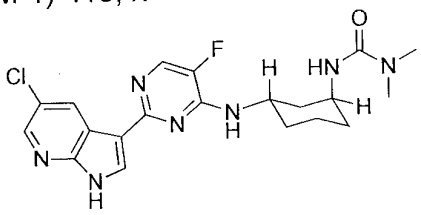
1-[*trans*-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-3-metil-ureia (458)

(preparada a partir de *cis/trans* 1,3-diamino cicloexano; separada através de HPLC de diastereômero cis)

LCMS RT = 0,8 (M+1) 418,2 (M-1) 416,1.



456



459

3-[*cis*-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-1,1-dimetil-ureia (456)

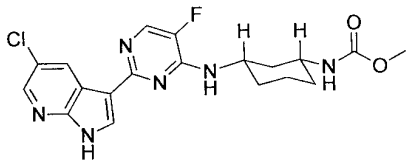
(preparada a partir de *cis/trans* 1,3-diamino cicloexano; separada através de HPLC de diastereômero trans)

LCMS RT = 1,5 (M+1) 432,2 (M-1) 430,2.

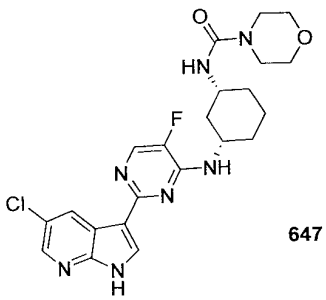
3-[*trans*-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-1,1-dimetil-ureia (459)

(preparada a partir de *cis/trans* 1,3-diamino cicloexano; separada através de HPLC de diastereômero cis)

LCMS RT = 1,5 (M+1) 432,2 (M-1) 430,2.



514
(+ /-)



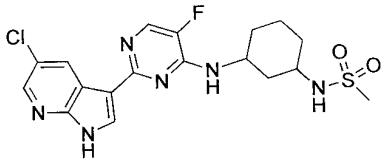
647

Metil-*cis*-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexilcarbamato (514) - (mistura de cis racêmica - preparada a partir de *cis*-1,3-diaminocicloexano)

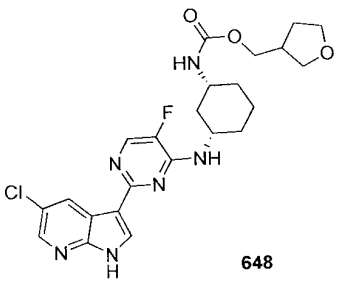
LCMS RT = 1,3 (M+1) 418,8.

N-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexil)morfolino-4-carboxamida (647)

LCMS RT = 3,6 (M+1) 474,4 (M-1) 472,5.



454



648

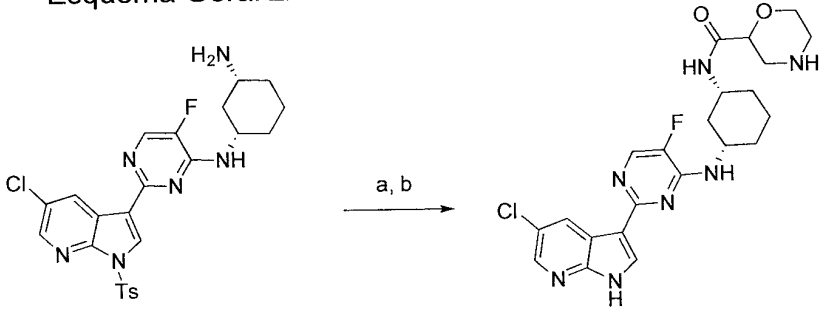
N-[3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]metanossulfonamida (454)

LCMS RT = 1,6 (M+1) 439,1 (M-1) 437,1.

(tetraidrofuran-3-il)metil (1*R*,3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexilcarbamato (648)

LCMS RT = 3,7 (M+1) 489,38, (M-1) 487,49.

Esquema Geral 22:



20c

637

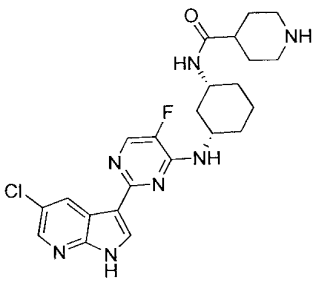
(a) ácido 4-terc-butoxicarbonilmorfolino-2-carboxílico, EDC, HOBt, $^{i}Pr_2NEt$, CH_2Cl_2, rt (b) CH_2Cl_2, TFA (c) LiOH, 130°C, micro-ondas

Formação de cloridrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]morfolino-2-carboxamida (637)

A uma solução de (1*S*, 3*R*)-*N*1-[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]cicloexano-1,3-diamina (0,06 g, 0,12 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) foram adicionados ácido 4-*terc*-butoxicarbonilmorfolino-2-carboxílico (40,4 mg, 0,17 mmol), EDC (0,03 g, 0,14 mmol), HOBt (0,02 g, 0,12 mmol) e $^{i}Pr_2NEt$ (0,06 g, 0,47 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 mL) e TFA (2 mL) e deixado agitar em temperatura ambiente por 2 horas. A solução resultante foi concentrada *in vacuo*, dissolvida em THF (4 mL) e tratada com hidróxido de lítio aquoso 1N (3,0 mL, 3,0 mmoles). A mistura de reação foi aquecida no micro-ondas para 130°C por 20 min. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através deHPLC usando MeOH 5-70% /H_2O com HCl 6mM durante 15 minutos. As frações purificadas foram concentradas para prover o bis-cloridrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]morfolino-2-carboxamida.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,68 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 2H), 4,21 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,04 - 3,92 (m, 2H), 3,58 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,23 - 3,08 (m, 2H), 2,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,23 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,05 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 1,72 (m, 2H) e 1,59 - 1,44 (m, 2H) ppm; LCMS RT = 2,4 (M+1) 474,43, (M-1) 472,4.

Outros análogos que podem ser preparados da mesma maneira que 637 são descritos abaixo:



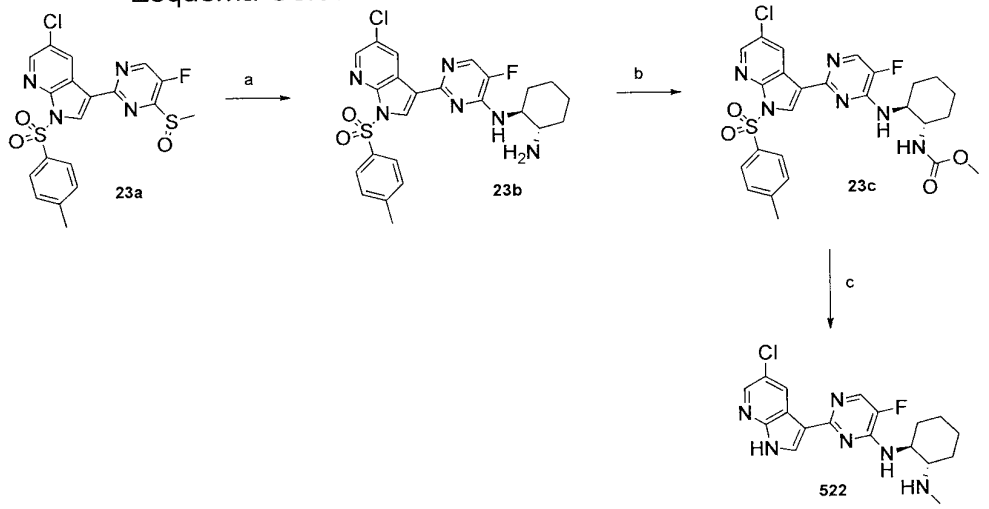
639

Biscloridrato de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]piperidino-4-carboxamida (639)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,66 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,43 - 4,36 (m, 1H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 3,43 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 3,03 (t, *J* = 10,6 Hz, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,38 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,21 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 6H) e 1,74 - 1,30 (m, 4H) ppm.

LCMS RT = 2,4 (M+1) 472,46, (M-1) 470,4.

Esquema Geral 23



23a 23b 23c 522

(a) (1*S*, 2*S*)-cicloexano-1,2-diamina, THF, 120°C micro-ondas (b) metil-cloroformato, ^{i}Pr$_2$NEt, CH_2Cl_2 (c) $LiAlH_4$, THF.

Formação de (1*S*, 2*S*)-*N*1-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-il)cicloexano-1,2-diamina (23b)

Uma solução de 5-cloro-3-(5-fluor-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridina, 23a, (0,50 g, 1,08 mmol) em THF (4 mL) foi tratada com (1*S*,2*S*)-cicloexano-1,2-diamina (0,27 g, 2,37 mmol) e ^{i}Pr$_2$NEt (2,15 mmol) a 120°C por 10 minutos. A mistura foi concentrada *in vacuo*. O

resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (MeOH 0-20% -CH_2Cl_2) para prover o intermediário desejado como um sólido branco (410 mg).

LCMS RT = 2,2 (M+1) 515,5.

Formação de metil (1*S*, 2*S*)-2-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-ilamino)cicloexilcarbamato (23c)

A uma mistura de (1*S*, 2*S*)-*N*1-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-il)cicloexano-1,2-diamina, 23b, (0,18 g, 0,35 mmol) em diclorometano (4 mL) em temperatura ambiente foi adicionado $^{i}Pr_2NEt$ (0,12 mL, 0,70 mmol) seguido por cloroformato de metila (0,03 mL, 0,37 mmol). Após 35 minutos, a mistura foi diluída com EtOAc, lavada sucessivamente com NH_4Cl aquoso saturado e $NaHCO_3$ aquoso saturado e salmoura, seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo* para prover o produto bruto suficientemente puro para uso na reação seguinte.

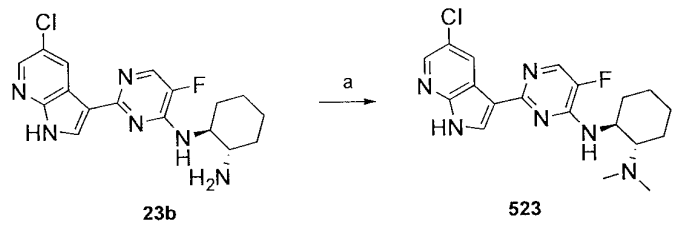
LCMS RT = 4,1 (M+1) 573,4.

Formação de (1*S*, 2*S*)-*N*1-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-il)-*N*2-metilcicloexano-1,2-diamina (522)

A uma solução agitada de metil (1*S*, 2*S*)-2-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexilcarbamato, 23c, (0,09 g, 0,16 mmol) em THF (3 mL) em temperatura ambiente foi adicionado $LiAlH_4$ (0,06 g, 1,66 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por mais 2 horas. A reação foi extinta com KOH 0,06 mL (5% aq.) seguido por água (3 x 0,06 mL). Então, mais Et_2O (6 mL) foi adicionado e agitação foi continuada por 20 minutos. A suspensão branca leitosa foi filtrada e enxaguada com EtOAc e a torta foi enxaguada com mais EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo* e purificadas através de HPLC preparativa seguido por TLC preparativa para prover o produto desejado como a base livre que foi então convertida no sal de HCl através de tratamento com HCl (4N em dioxana).

LCMS RT = 1,7 (M+1) 375,5.

Esquema Geral 24:



23b 523

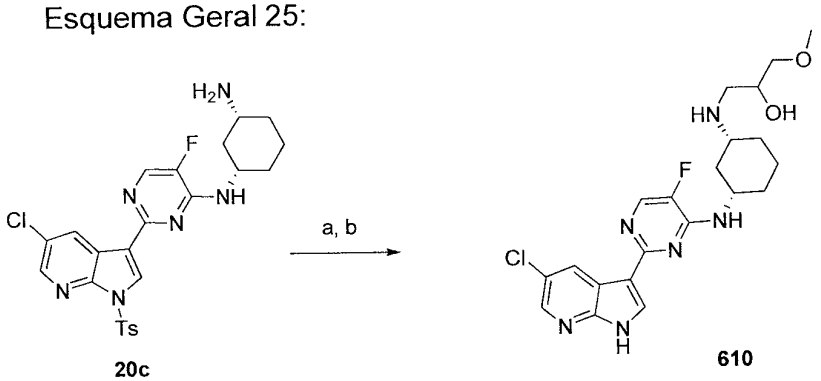
(a) $NaCNBH_3$, $(CH_2O)_n$, HOAc, CH_3CN

Formação de (1*S*, 2*S*)-*N*1-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-il)-*N*2, *N*2-dimetilcicloexano-1,2-diamina (523)

A uma mistura de (1*S*, 2*S*)-*N*1-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-il)cicloexano-1,2-diamina, 23b, (0,08 g, 0,22 mmol) em acetonitrila (1,6 mL) em temperatura ambiente foi adicionado formaldeído (0,09 mL de 37 % p/v, 1,11 mmol) seguido por $NaCNBH_3$ (0,04 g, 0,56 mmol). Uma mistura gelatinosa se formou e após 4 min a mistura se tornou fluida novamente. Após 4 horas, a reação foi extinta com 5 mL de NaOH 2N e a mistura foi agitada da noite para o dia. A mistura foi diluída com EtOAc e agitada até que todo o sólido dissolvesse. A camada foi extraída com EtOAc várias vezes, seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo*. Cromatografia com sílica gel (MeOH 0-15% -CH_2Cl_2) seguido por HPCL preparativa proveu o produto desejado, que foi convertido no sal de HCl correspondente com HCl (4N em dioxana).

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,65 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,82 - 4,72 (m, 1H), 3,66 - 3,53 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,33 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 2,10 - 1,97 (m, 2H) e 1,75 - 1,48 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 1,7 (M+1) 389,5.

Esquema Geral 25:



20c 610

(a) 2-(metoximetil)oxirano, metanol, 130°C, micro-ondas (b) Li-

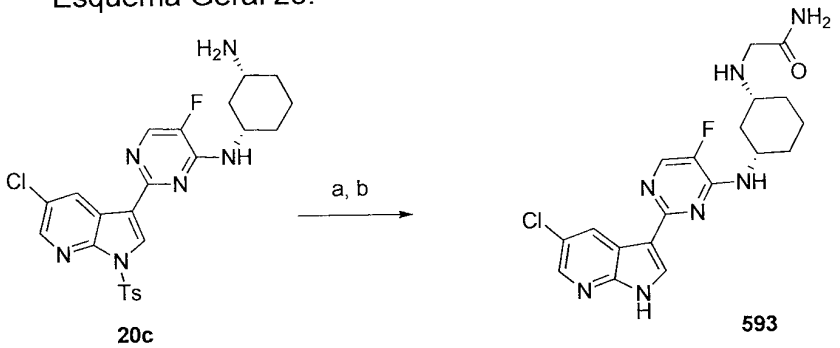
OH, 130°C, micro-ondas

Formação de 1-[[(1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]amino]-3-metoxi-propan-2-ol (610)

A uma solução de (1*S*, 3*R*)-*N*1-[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]cicloexano-1,3-diamina, 20c, (50 mg, 0,09 mmol) em metano l(2 mL) foi adicionado 2-(metoximetil)oxirano (9,4 mg, 0,11 mmol) e a mistura de reação foi aquecida no micro-ondas para 140°C por 10 min. LiOH aquoso 1M (1,0 mL,1,0 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida no micro-ondas para 130°C por 10 min. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através deHPLC, usando CH_3CN 5-70%//H_2O com TFA 0,1% durante 15 minutos. As frações purificadas foram concentradas, redissolvidas em MeOH e passadas por uma coluna de carbonato-PS para prover a base livre do do produto desejado 1-[[(1R,3S)-3-[[2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexil]amino]-3-metoxi-propan-2-ol, 610.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,85 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,82 (dd, *J* = 3,9, 8,2 Hz, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,23 - 3,07 (m, 1H), 2,86 - 2,77 (m, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,44 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,15 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,65 - 1,56 (m, 1H) e 1,42 - 1,17 (m, 3H) ppm; LCMS RT = 1,52 (M+1) 449,42.

Esquema Geral 26:



20c 593

(a) 2-bromoacetamida, Na_2CO_3, DMF, rt (b) LiOH, 130°C, micro-ondas.

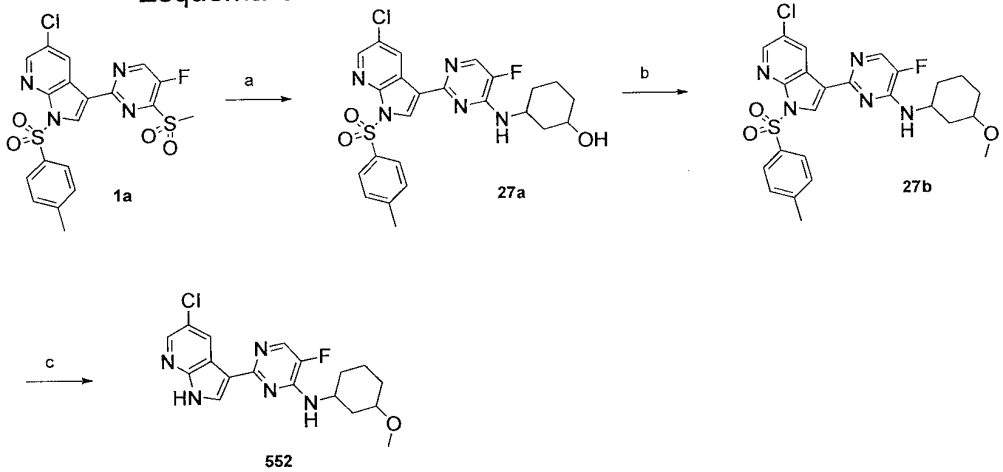
Formação de 2-[[1*R*, 3*S*)-3-[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-

5-fluorpirimidin-4-il]amino]cicloexilamino]-acetamida (593)

A uma solução de (1*S*, 3*R*)-*N*1-[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]cicloexano-1,3-diamina, 20c, (0,050 g, 0,100 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados 2-bromoacetamida (0,015 g, 0,100 mmol) e Na_2CO_3 (0,021 g, 0,190 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia, hidróxido de lítio aquoso 1M (2,0 mL, 2,0 mmoles) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida no micro-ondas para 130° c por 10 min. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através deH-PLC, usando CH_3CN 5-70%//H_2O com TFA 0,1% durante 15 minutos. As frações purificadas foram concentradas, redissolvidas em MeOH e passadas por uma coluna de carbonato-PS para prover a base livre do produto desejado 2-[[1R,3S)-3-[2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-il]amino]cicloexilamino]-acetamida, 593.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,85 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,65 (s, 2H), 2,40 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 2H), 1,64 - 1,55 (m, 1H) e 1,44 - 1,12 (m, 3H) ppm; LCMS RT = 1,47 (M+1) 418,21.

Esquema Geral 27:



(a) 3-Aminocicloexanol, ^{i}Pr$_2$NEt, THF, MW 130 ^{0}C; b) Ag_2O, $CaSO_4$, CH_3I, r.t.;

(c) metóxido de sódio, THF.

Formação de (*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanol (27a).

A uma solução de 5-cloro-3-(5-fluor-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina, 1a, (1,09g, 2,34 mmol) e 3-aminocicloexanol (0,32 g, 2,82 mmol) em THF foi adicionado DIEA (0,60 g, 4,69 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 130 ^{0}C em micro-ondas for 10 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel para dar 550 mg do produto desejado, 27a.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,12 - 8,07 (m, 3H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 5,70 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,0 - 1,95 (m, 2H), 1,70-1,45 (m 4H).

Formação de 2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1S)-3-metoxicicloexil)pirimidin-4-amina (27b).

A uma suspensão de iodeto de metila (0,20 g, 0,41 mmol) e 3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-cicloexanol, 27a, (0,47 g, 2,04 mmol) foram adicionados óxido de prata (0,578 g, 4,07 mmol) e sulfato de cálcio (0,28 g, 2,04(mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 18h. A mistura foi filtrada em celite e o filtrado resultante foi concentrado *in vacuo*. A mistura bruta resultante foi purificada através de cromatografia de sílica gel para dar 120 mg do produto desejado, 27b.

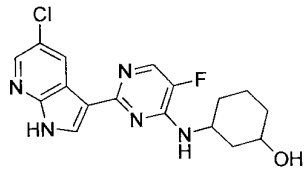
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,4 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,13 - 8,06 (m, 3H), 7,30 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,00 (s, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,4 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,25 (dd, *J* = 3,4, 9,7 Hz, 1H), 2,00-1,84 (m 3H), 1,75-1,60 (m, 3H), 1,60-1,50 (m, 1H).

Formação de 2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-N-((1S)-3-metoxicicloexil)pirimidin-4-amina (552).

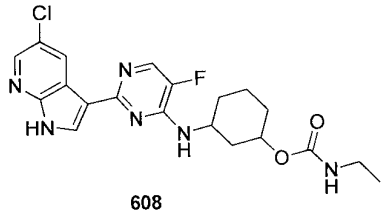
A uma solução de 2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-*N*-(3-metoxicicloexil)pirimidin-4-amina, 27b, (0,08 g, 0,15 mmol) em THF foram adicionadas algumas gotas de NaOMe. A temperatura de reação

foi agitada em temperatura ambiente por 20 min. À mistura de reação foram adicionados acetato de etila e salmoura. A fase orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em CH_3CN/H_2O e a mistura foi purificada através de HPLC preparativa para dar 23 mg do produto desejado, 552.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,70 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35(d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,25(d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,4 (s, 3H), 2,53 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 2,18 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,65-1,4 (m, 3H), 1,38-1,25 (m, 1H); LCMS RT = 2,22 min (M+1) 376,23.



524



608

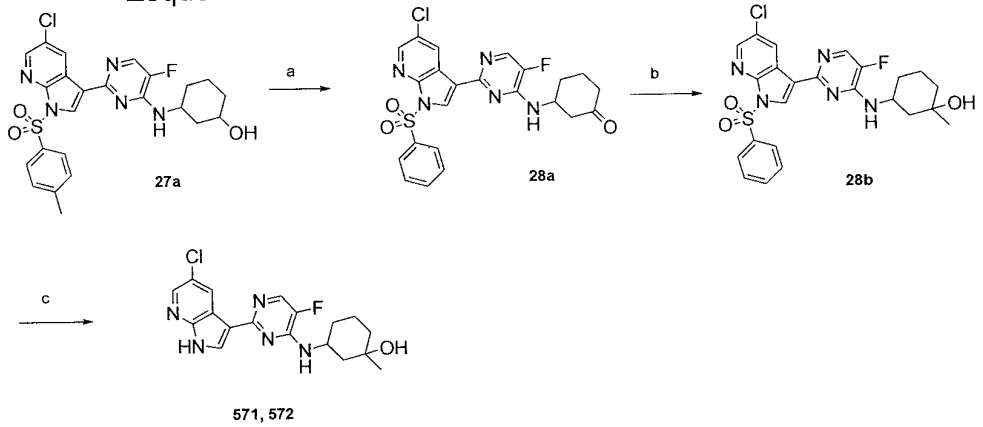
(3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanol (524).

LCMS RT = 2,0 (M+1) 362,48.

3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexil etilcarbamate (608).

LCMS RT = 2,9 (M+1) 433,4.

Esquema Geral 28:



27a 28a 28b

571, 572

(a) Periodinana Dess-Martin, CH_2Cl_2; b) CH_3MgBr, THF; c) metóxido de sódio, THF.

Formação de 3-(2-(5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-

3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanona (28a).

A uma solução de 3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexanol, 27a, (0,54 g. 1,05 mmol) em 20 ml de CH_2Cl_2 foi adicionada periodinana Dess-Martin (0,62 g, 1,47 mmol). A suspensão foi agitada em temperatura ambiente por 6h. A mistura de reação foi filtrada em celite e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (acetato de etila 45% /gradiente de hexanos) para dar 430 mg do produto desejado.

^{1}H NMR (300MHz, CDCl3) δ 8,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,42(s1H), 8,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,05-8,02 (m, 3H), 7,24-7,19 (m, 2H), 2,99 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 2,85 (dd, *J* = 4,7, 13,9 Hz, 1H), 2,50-2,40 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 2H).

Formação de 3-(2-(5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-metilcicloexanol (28b).

A uma solução fria (0°C) de 3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexanona, 28a, (0,47 g, 0,92 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado brometo de metil-magnésio (3,30 mL de solução 1,4M, 4,58 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0° C por 1 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e solução de NH_4Cl saturada aquosa. A fase orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada *in vacuo*. Os produtos foram purificados através de cromatografia de sílica com DMC e metanol, dois produtos foram eluídos com DMC 95% e metanol 5% sem separação. Os dois diastereômeros foram absorvidos como uma mistura sem purificação adicional.

LCMS (10-90% 3/5 min(grad/rodada) p/FA) indicou 2 picos para o produto desejado. Pico 1: tempo de retenção = 4,04 min (M + 1: 530,42); pico 2: tempo de retenção = 4,18min (M + 1: 530,45).

Formação de (3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-metilcicloexanol (571 e 572).

A uma solução de 3-(2-(5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-metilcicloexanol, 28b, em THF foram adicionadas algumas gotas de metóxido de sódio 25% em temperatura

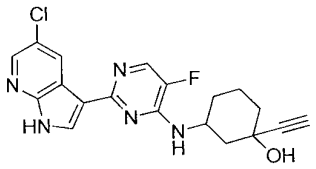
ambiente. A temperatura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 5 min. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e salmoura. A fase orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto foi purificado através de HPLC preparativa para dar dois diastereômeros.

Diastereômero 1 - 571,

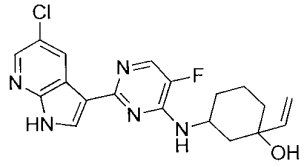
^{1}H NMR (300MHz, CD_3OD) δ8,78 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 5,6, 9,9 Hz, 1H), 4,85 (m, 1H) 2,25-1,95 (m, 3H), 1,86-1,6(m 4H), 1,40-1,3(m 2H), 1,3(s, 3H); LCMS RT 2,39 (M+1) 376,42,

Diastereômero 2 - 572, ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 8,66 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,258 (dd, *J* = 5,6, 9,5 Hz, 1H), 4,6(s, 1H), 2,00-1,50 (m, 9H), 1,30 (s, 3H);

LCMS RT 1,97 (M+1) 376,41.



617, 618



627, 628

3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-etinilcicloexanol (617 e 618).

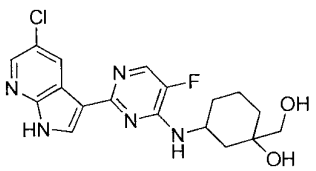
Diastereômero 1 - 617: LCMS RT = 3,6 (M+1) 386,4.

Diastereômero 2 - 618: LCMS RT = 3,2 (M+1) 386,3.

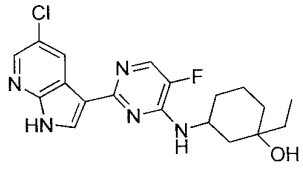
3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-vinilcicloexanol (627 e 628).

Diastereômero 1 - 627: LCMS RT = 4,0 (M+1) 388,4.

Diastereômero 2 - 628: LCMS RT = 3,7 (M+1) 388,4.



646



626

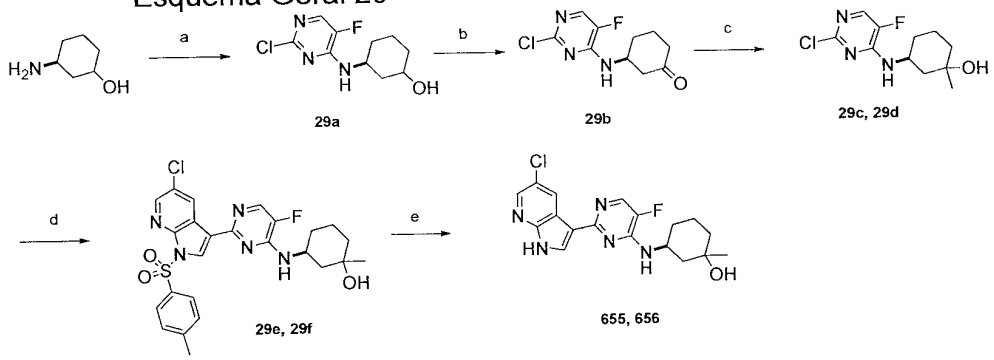
3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-(hidroximetil)cicloexanol (646).

LCMS RT = 3,4 (M+1) 392,4.

3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-etilcicloexanol (626).

LCMS RT = 4,1 (M+1) 390,4.

Esquema Geral 29



Formação de (3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino) cicloexanol (29a).

O álcool racêmico de partida, (3*S*)-3-aminocicloexanol, foi preparado seguindo o procedimento descrito por Bernardelli, P., Bladon, M., Lortiois, E., Manage, A., Vergne, F. e Wriggleswort, R., *Tetrahedron Asymmetry* 2004, *15*, 1451-1455.

(3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino) cicloexanol foi preparado de acordo com o procedimento para o composto 16ª, uso de (3*S*)-3-aminocicloexanol deu produto desejado, 29a, como um sólido.

Formação de (*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino) cicloexanona (29b).

A 700 ml de solução DCM de 7,9g (32,16 mmol) de (3S)-3-[(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-il)amino]cicloexanol, 29a, (7,90 g, 32,16 mmol) em CH_2Cl_2 (700 mL) foi adicionado reagenet Dess-Martin (17,73 g, 41,81 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 20 horas até que cromatografia de TLC indicou que a reação estava completa. A mistura de reação foi filtrada em uma almofada de celite e o filtrado resultante foi lavado com 200 mL de solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e 200 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca em $MgSO_4$, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 50%/hexanos) para dar 7,3g do produto desejado, 29b

(93% de rendimento).

^{1}H NMR (300MHz, CD_3OD) δH NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7,96 - 7,93 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,57 - 4,48 (m, 1H), 2,87 (dd, *J* = 4,8, 14,0 Hz, 1H), 2,51 - 2,23 (m, 4H), 2,12 - 2,02 (m, 1H); LCMS RT = 2,97 (M+1) 244,26.

Formação de (3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-metilcicloexanol (29c, 29d).

A uma solução de (3S)-3-[(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-il)amino]cicloexanona (1,83 g, 7,49 mmol) em THF (100 mL) foi adicionado brometo de metilmagnésio (21,4 mL de solução 1,4M, 29,96 mmol) em temperatura ambiente. A temperatura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos. À mistura de reaçãofoi adicionada solução de NH_4Cl aquosa saturada e EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada *in vacuo*. Os dois pontos foram separados através de cromatografia de sílica gel (coluna de sílica gel de 120 g).

Fração-1 (29c): ^{1}H NMR (300MHz, CD_3OD) δ δ 7,81 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 0,5 Hz, H), 4,47 (q, *J* = 3,8 Hz, 1H), 1,92 - 1,87 (m, 2H), 1,82 - 1,77 (m, 1H), 1,69 (dd, *J* = 4,2, 14,0 Hz, 2H) e 1,56 - 1,48 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 3,43 (M+1) 260,3.

Fração-2 (29d): ^{1}H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7,87 (d, J = 2,8 Hz, H), 7,28 (s, H), 4,95 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 2,17 (s, H), 2,12 - 2,06 (m, 1H), 1,93 - 1,78 (m, 1H), 1,71 (dd, J = 3,1, 5,6 Hz, 2H), 1,39 - 1,25 (m, 4H) e 1,19 - 1,05 (m, 1H) ppm; LCMS RT = 3,10 (M+1) 260,29.

Formação de (3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-metilcicloexanol (29e, 29f).

Desgaseificada uma solução de 5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina (1,46g, 3,37 mmol), (3*S*)-3-[(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-il)amino]-1-metil-cicloexanol, 29c, (0,72g, 2,81 mmol) e Na_2CO_3 (4,21 mL de solução 2M, 8,433 mmol) em dimetoxietano (15 mL) por 30 min com nitrogênio. À mistura de reaçãofoi adicionado tetracis-trifenilfosino paládio (0,16 g, 0,14 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 130°C em aparelho de tubo Q por 45 minutos. A mistura

de reação foi filtrada em uma almofada de 1 cm de sílica gel e 2 cm de celite. O produto foi purificado través de cromatografia de sílica gel (hexanos/EtOAc) para dar o produto desejado, 29e (63% de rendimento).

^{1}H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,04 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 5,7 Hz, H), 4,58 (t, *J* = 3,7 Hz, 1H), 2,39 (s, H), 1,98 - 1,93 (m, 2H), 1,86 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 1,72 - 1,56 (m, 5H), 1,36 (d, J = 3,8 Hz, 3H) e 1,30 - 1,26 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 4,62 (M+1) 530,4.

O diastereômero, 29f, foi feito de acordo com o mesmo procedimento que

29e, substituindo o procedimento de acoplamento Suzuki por 29d como o material de partida.

^{1}H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,09 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,24 (t, *J* = 1,8 Hz, 2H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,77 (t, *J* = 3,3 Hz, 2H), 1,46 - 1,33 (m, 5H) e 1,29 - 1,15 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 4,36 (M+1) 530,3.

Formação de (3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-metilcicloexanol (655, 656).

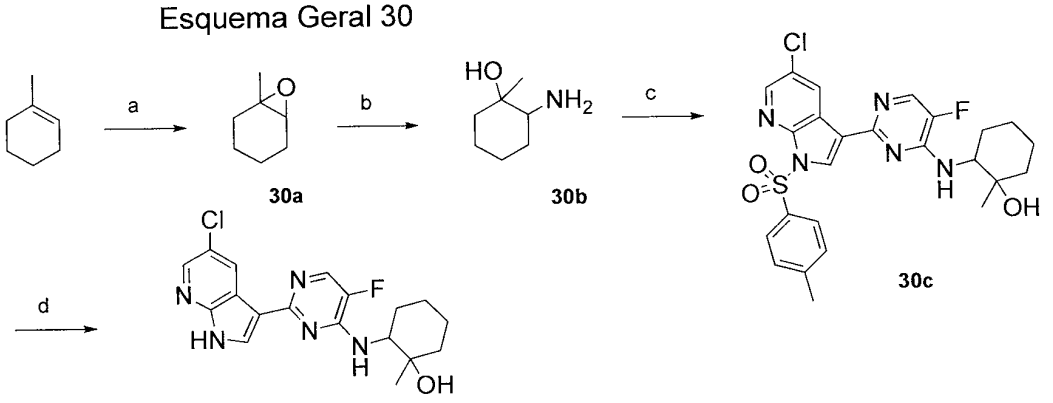
A uma solução de (3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-1-metil-cicloexanol, 29f, (2,85 g, 5,38 mmol) em THF (200 mL) foi adicionada solução de metóxido de sódio 25% 1 mL em temperatura ambiente. A mistura de reação foi imediatamente injetada em LC/MS. LC/MS indicou que a reação estava completa. A mistura de reação foi diluída com 200 ml de EtOAc e a fase orgânica foi lavada duas vezes com $NaHCO_3$ aquoso saturado e então duas vezes com salmoura. A fase orgânica foi seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (80 g de sílica, MeOH 5%/CH_2Cl_2) para dar 1,7 g do produto desejado. O produto resultante foi dissolvido em 70 ml de THF, a ele foi adicionado 1,8 ml de HCl 5M /IPA. A sus-

pensão resultante foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida para dar 1,7g do produto desejado, 655 como um sal de HCl.

^{1}H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 9,54 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,28 (s, H), 6,66 (s, 1H), 4,62 - 4,59 (m, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 4H), 1,81 (dd, *J* = 4,5, 14,9 Hz, 1H) e 1,68 - 1,57 (m, 6H) ppm; LCMS RT = 4,01 (M+1) 376,4.

O diastereômero correspondente, 656, pode ser preparado da mesma maneira.

Esquema Geral 30



(a) mCPBA, CH_2Cl_2 (b) NH4OH, água, 50°C, 72 h (c) 5-cloro-3-(5-fluor-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridina, $^iPr_2NEt$, DMF, 90°C, 17 h (d) 1N LiOH, THF, micro-ondas, 120°C, 10 min.

Formação de 1-metil-7-oxabiciclo[4,1,0]heptano (30a)

A uma solução fria (0°C) de 1-metilcicloexeno (3,0 g, 31,2 mmol) em CH_2Cl_2 (150 mL) foi adicionado mCPBA (8,4 g, 48,7 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0° C por 1 h. A mistura de reação foi diluída em solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e extraída com éter. A fase orgânica foi lavada novamente com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada, seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada *in vacuo* para dar o produto desejado como um óleo foi usado sem purificação adicional.

Formação de 2-amino-1-metilcicloexanol (30b)

A uma solução de 1-metil-7-oxabiciclo[4,1,0]heptano, 30a, (1,0 g,

7,1 mmol) em água foi adicionado hidróxido de amônio (6,0 mL, 154,1 mmol). A mistura foi aquecida para 50° c por 48 horas. A mistura foi diluída com água, extraída com EtOAc e então duas vezes com MeOH 20%/$CHCl_3$. As fases orgânicas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas *in vacuo* para prover o produto desejado, 30b, como um sólido branco amorfo.

^{1}H NMR (300,0 MHz, DMSO) δ 2,44 (dd, *J* = 3,4, 10,8 Hz, 1H), 1,64 - 1,45 (m, 4H), 1,28 - 1,01 (m, 4H) e 0,97 (s, 3H) ppm.

Formação de 2-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-metilcicloexanol (30c)

A uma solução de 5-cloro-3-(5-fluor-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridina, 1a, (0,97 g, 2,09 mmol) e 2-amino-1-metilcicloexanol, 30b, (0,40 g, 3,13 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado ^{i}Pr_2NEt (0,73 mL, 4,17 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 90°C por 17 horas. A mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente e diluída em solução de NaCl aquosa saturada. A fase aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc. As fases orgânicas foram lavadas duas vezes com solução de NaCl saturada, secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 0-50% /hexanos-carregados com CH_2Cl_2) para dar o produto desejado, 30c, como um sólido branco.

^{1}H NMR (300,0 MHz, DMSO) δ 9,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,49 (dd, *J* = 2,4, 10,3 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 8,10 - 8,01 (m, 2H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,78 - 1,50 (m, 6H), 1,34 (m, 2H) e 1,15 (s, 3H).

LCMS RT = 4,1 (M+1) 530,6.

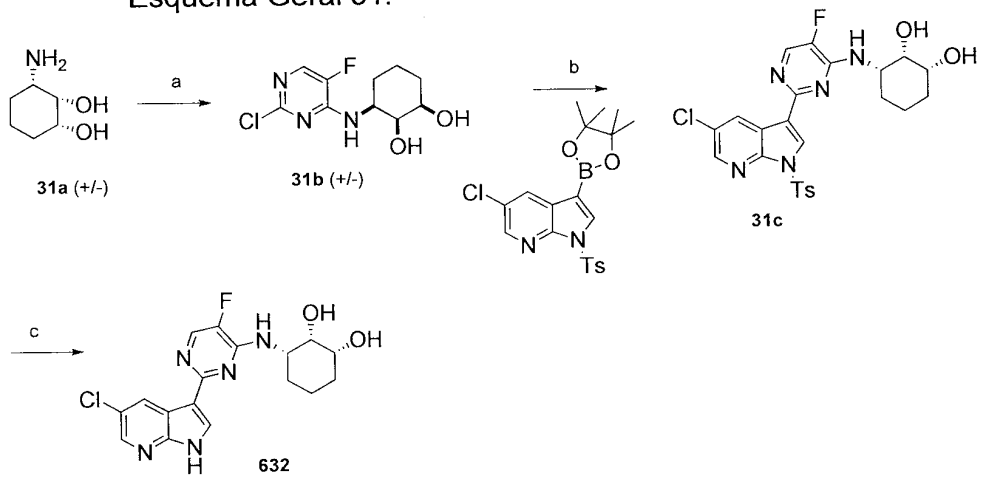
Formação de 2-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-metilcicloexanol (562 e 563)

A uma solução de 2-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-1-metil-cicloexanol, 30c, (0,41 g, 0,77 mmol) em THF foi adicionada solução de LiOH 1M. A mistura de reação foi aquecida em micro-ondas a 120°C por 5 minutos. A mistura de reação foi diluída com água, extraída duas vezes com EtOAc e então duas vezes com

MeOH 10% /CH_2Cl_2. As fases orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (MeOH 5-20%: CH_2Cl_2) para dar um sólido branco como uma mistura de enantiômeros *trans*. Os dois enantiômeros *trans* foram separados através de HPLC preparativa quiral para dar 562 e 563.

Enantiômero 1 - 563: ^{1}H NMR (300,0 MHz, DMSO) δ12,32 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,31 (dd, *J* = 5,9, 8,6 Hz, 1H), 1,89 - 1,35 (m, 8H) e 1,17 (s, 3H); LCMS RT = 2,5 (M+1) 376,4.

Esquema Geral 31:



(a) 2,4-dicloro-5-fluorpirimidina, acetonitrila/isopropanol, refluxo 1,5 h, (b) 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina, $Pd(PPh_3)_4$, 2M Na_2CO_3 , acetonitrila, 120°C micro-ondas 15 min., (c) TBAF, THF.

Formação de (1*R*, 2*S*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexano-1,2-diol (31b).

O diol racêmico de partida, 31a, (1*R*, 2*S*, 3*S*)-3-aminocicloexano-1,2-diol, foi preparado seguindo o procedimento descrito em: *Org. Bio. Chem.* (2008) *6*, 3751 e 3762, Davies *e outros*. A uma solução de diol racêmico 31a (0,66 g, 5,00 mmol) em acetonitrila (5 mL) e isopropanol (5 mL) foram adicionados 2,4-dicloro-5-fluor-pirimidina (0,84 g, 5,03 mmol) e ^{i}Pr$_2$NEt (3,25 g, 4,38 mL, 25,20 mmol). A mistura de reação foi vedada e aquecida para 100°C por 90 minutos e então concentrada até seca-

gem. O bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 40%-100% /Hex) para dar um racemato, que foi purificado mais através de separação de HPLC quiral para dar composto 31b (0,26 g) como um sólido branco.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-*d*4) δ 7,80 (s, 1H), 4,60 (s, 6H), 4,10 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,20 (s, 1H), 3,15 (s, 2H), 1,50 - 1,70 (m, 5H), 1,20 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2,8 (M+1) 262,0, (M-1) 260,1.

Formação de (1*R*, 2*S*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexano-1,2-diol (31c).

A uma solução desoxigenada de 5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina (0,22 g, 0,51 mmol) e (1*R*, 2*S*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexano-1,2-diol, 31b, (0,08 g, 0,24 mmol) em acetonitrila (6 ml) foram adicionados carbonato de sódio 2M (0,45 mL de solução 2M, 0,894 mmol) e Pd(PPh3)4 (34,5 mg, 0,030 mmol). A reação foi vedada e aquecida para 120°C por 15 minutos no micro-ondas. A rxn foi diluída com EtOAc e filtrada através de florisila. A solução foi concentrada para bruto e purificada através de cromatografia em sílica gel (DCM para MeOH/DCM 20%) para dar o composto 31c (0,11 g) como um sólido rosa.

LCMS RT = 3,8 (M+1) 532,2, (M-1) 530,2.

Formação de (1*R*, 2*S*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexano-1,2-diol (632).

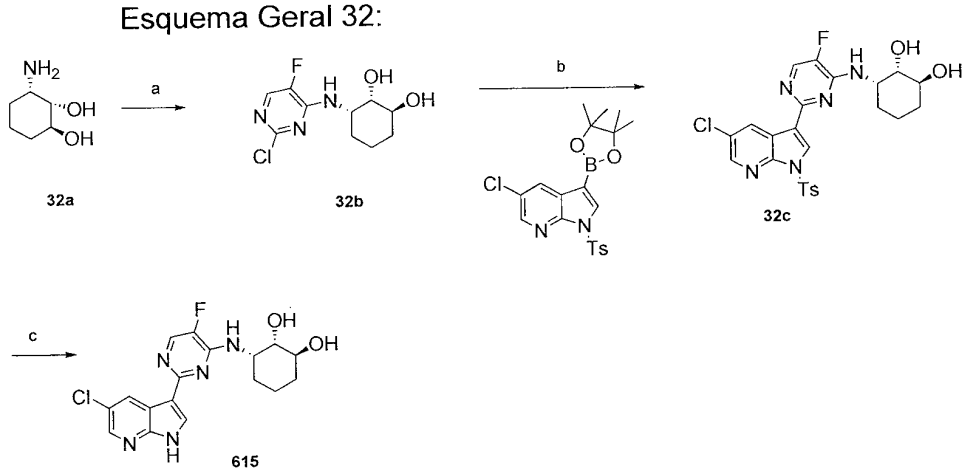
A uma solução de (1*R*, 2*S*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexano-1,2-diol, 31c, (0,11 g, 0,21 mmol) em THF foi adicionado TBAF (0,23 g, 0,84 mmol). A reação foi envelhecida em temperatura ambiente 1 hora, extinta com HCl 1N (1 ml) e purificada através de cromatografia de fase reversa (MeCN 5-70% /H_2O com TFA 0,1%). O produto foi dessalinizado em um cartucho de bicarbonato SPE, concentrado até secar e então triturado a partir de MeOH para prover 18 mg de composto 632.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-*d*4) δ 8,42 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82

(s, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 1,75 (m, 5H), 1,50 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 3,0 (M+1) 378,2, (M-1) 376,0.

Esquema Geral 32:



32a 32b 32c 615

(a) 2,4-dicloro-5-fluorpirimidina, acetonitrila, isopropanol, refluxo 1,5 hora. (b) 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina, $Pd(PPh_3)_4$, 2M Na_2CO_3 , acetonitrila, 120°C micro-ondas, 15 min., (c) TBAF, THF

Formação de (1*S*, 2*S*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino) cicloexano-1,2-diol (32b).

O diol racêmico de partida, 32a, (1*S*, 2*S*, 3*S*)-3-aminocicloexano-1,2-diol, foi preparado seguindo o procedimento descrito em: *Org. Bio. Chem.* (2008) *6*, 3751 e 3762, Davies *e outros* de acordo com o método para o composto 632, exceto pelo uso do racemato de diol 32a (0,07 g, 0,53 mmol), para dar composto 32b (0,03 g, 0,11 mmol) como um sólido branco.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-*d*4) δ 7,90 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,62 (s, 1H), 1,40 - 1,80 (m, 6H), 0,85 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2,7 (M+1) 262,0.

Formação de (1*S*, 2*S*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol [2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexano-1,2-diol (32c).

De acordo com o método para o composto 31c, exceto pelo uso do composto 32b (0,03 g, 0,11 mmol), para dar o composto 32c (0,06 g, 0,11 mmol).

LCMS RT = 3,9 (M+1) 532,2, (M-1) 530,3.

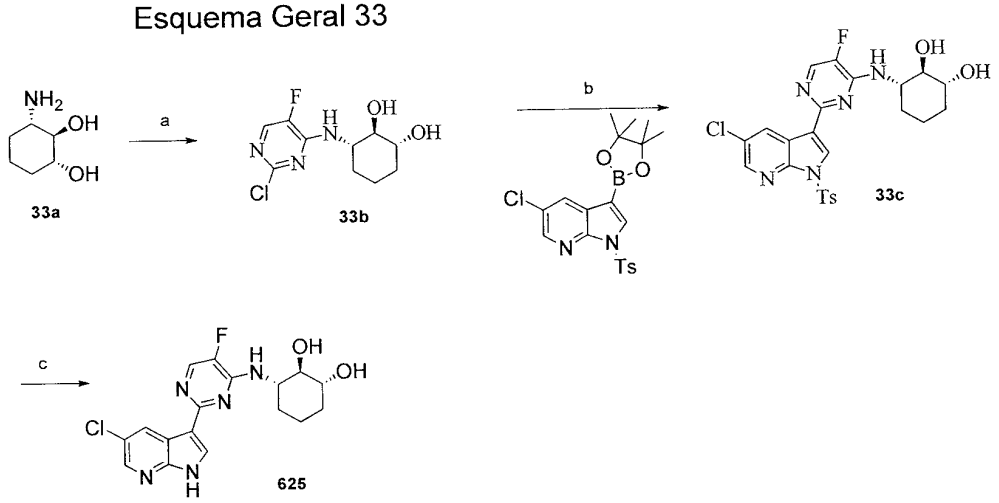
Formação de (1*S*, 2*S*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol [2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexano-1,2-diol (615).

De acordo com o método para o composto 624, exceto pelo uso do composto 32 c (0,06 g, 0,11 mmol) para dar o composto 615 (0,015 g, 0,035 mmol) como um sólido branco.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-*d*4) δ 8,83 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 4,00 (bs, 2H), 0,60 - 0,90 (m, 4H), 0,50 (m, 2H) ppm.

LCMS RT = 3,7 (M+1) 378,3, (M-1) 376,3.

Esquema Geral 33



(a) 2,4-dicloro-5-fluorpirimidina, acetonitrila, isopropanol, refluxo 1,5 hora. (b) 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina, $Pd(PPh_3)_4$, 2M Na_2CO_3 , acetonitrila, 120°C micro-ondas, 15 min., (c) TBAF, THF.

Formação de (1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino) cicloexano-1,2-diol (33b).

O diol racêmico de partida, 33a, (1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-aminocicloexano-1,2-diol, foi preparado seguindo o procedimento descrito em: *Org. Lett.* (2009) *6*, 1333, Davies *e outros* de acordo com o método para o composto 632, exceto pelo uso do racemato de diol 33a (0,13 g, 1,01 mmol) para dar composto 33b (0,14 g, 0,53 mmol) como um sólido branco.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d4) δ 7,90 (s, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,70 - 3,80 (m, 0,6H), 1,95 (bs, 2,5H), 1,70 (m, 1,6H), 1,30 - 1,60 (m, 5,4H) ppm; ^{13}C-APT NMR (300 MHz, MeOH-d4) δ 148,6, 145,2, 140,0, 139,8, 78,9, 75,2,

55,4, 49,15 (m, MeOH-d4), 33,9, 31,9, 22,4 ppm.

LCMS RT = 2,4 (M+1) 262,0, (M-1) 260,1.

Formação de (1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol [2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexano-1,2-diol (33c).

De acordo com o método para o composto 31c, exceto pelo uso do composto 33b (0,07 g, 0,26 mmol) para dar composto 33c (0,008 g, 0,015 mmol). DME foi usado como solvente, não acetonitrila. LCMS RT = 4,2 (M+1) 532,3, (M-1) 530,3.

Formação de (1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol [2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexano-1,2-diol (625).

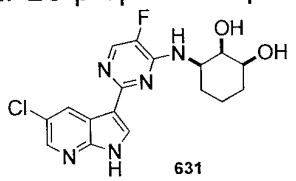
De acordo com o método para o composto 624, exceto pelo uso do composto

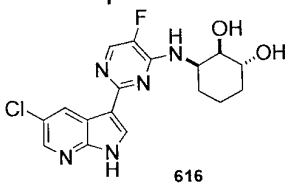
33c (0,008 g, 0,015 mmol para dar composto 625 (0,005 g, 0,012 mmol).

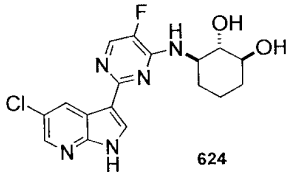
^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d4) δ 8,80 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,95(m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,58 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2,4 (M+1) 378,2, (M-1) 376,2.

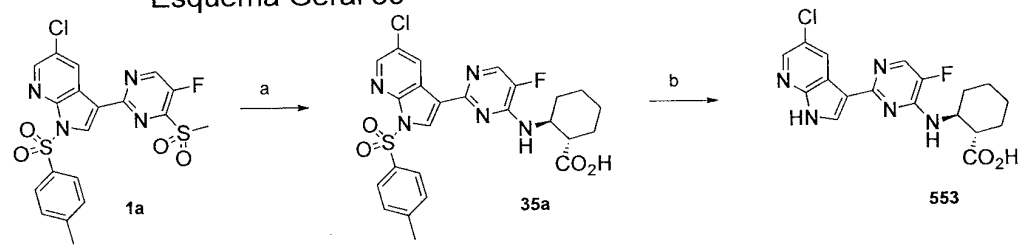
Os compostos 631, 616 e 624 são enantiômeros de 632, 615 e 625 e podem ser preparados através de isolamento de cromatografia de HPLC preparativa quiral de suas respectivas misturas enantioméricas.


631


616


624

Esquema Geral 35



(a) ácido (*1S, 2S*)-2-aminocicloexanocarboxílico, ^{i}Pr$_2$NEt, Na_2CO_3, THF- CH_3CN (3:1), 135°C micro-ondas; (b) 1N LiOH, THF, micro-

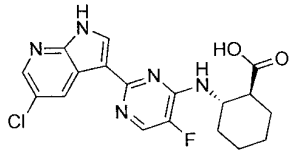
ondas, 120°C (c) 4N HCl-dioxana, EtOH, 70°C.

Formação de ácido (1*S*, 2*S*)-2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanocarboxílico(553).

Uma mistura de 5-cloro-3-(5-fluor-4-metilsulfonil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridina, 1a, (0,49 g, 1,05 mmol), ácido (1*S*,2*S*)-2-amino-cicloexanocarboxílico (0,30 g, 2,10 mmol), Na_2CO_3 recém-triturado (0,22 g, 2,10 mmol) e $^iPr_2NEt$ (0,37 mL, 2,10 mmol) em THF (10 mL) e CH_3CN (2 mL) foi aquecida em um recipiente vedado para 130°C por 30 minutos sob irradiação de micro-ondas. A mistura foi esfriada para temperatura ambiente. Uma solução de LiOH 1N (3,1 mL, 3,1 mmoles) foi adicionada e a mistura foi agitada a 120°C por 10 minutos sob irradiação de micro-ondas. A mistura foi acidificada com HCl 1N até pH 2 sob agitação vigorosa. O sólido recém-formado foi coletado através de filtragem a vácuo. O sólido foi lavado com pequenas quantidades de água e EtOAc. O sólido foi seco *in vacuo* para prover o produto desejado.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 2H), 1,99 - 1,89 (m, 2H), 1,71 - 1,29 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 2,0 min, (M+H) 390,4.

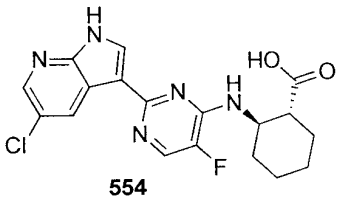
Outros análogos que podem ser preparados da mesma maneira que 553 são descritos abaixo:



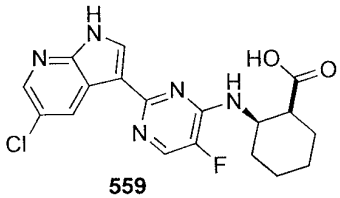
541
(+/-)

Ácido *trans*-2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanocarboxílico (541)

LCMS RT = 2,4 min, (M+H) 390,5.



554
(+/-)



559
(+/-)

Ácido (1*R*, 2*R*)-2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanocarboxílico (554)

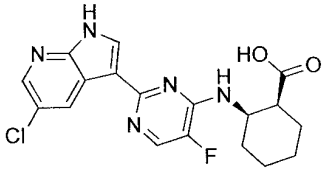
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,24 - 2,17 (m, 2H), 1,94 - 1,89 (m, 2H) e 1,74 - 1,36 (m, 4H) ppm.

LCMS RT = 2,3 min, (M+H) 390,4.

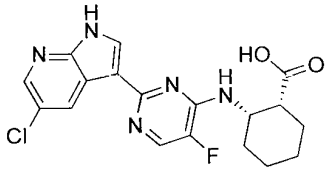
Ácido *Cis*-2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanocarboxílico (559)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,38 - 8,35 (m, 2H), 8,24 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,70 - 4,62 (m, 1H), 3,25 - 3,17 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,14 - 1,80 (m, 4H) e 1,68 - 1,54 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 2,3 min, (M+H) 389,8.



579



578

Ácido (1S, 2R)-2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanocarboxílico (579)

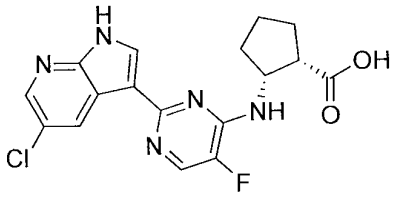
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,52 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 8,30 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,15 - 2,07 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,81 - 1,76 (m, 3H) e 1,51 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 2,9 min, (M+H) 390,4.

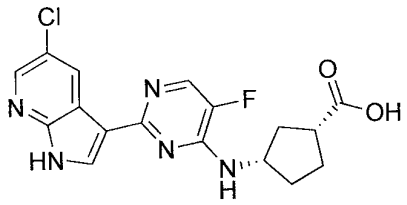
Ácido (1R, 2S)-2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanocarboxílico (578)

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,51 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 8,29 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,79 (m, 3H) e 1,51 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 2,8 min, (M+H) 390,4.



558
(+/-)



566

Ácido *Cis*-2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)ciclopentanocarboxílico (558)

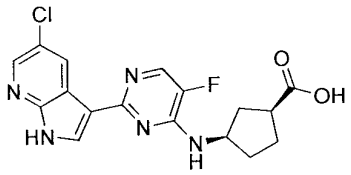
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,98 (dd, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,27 - 2,03 (m, 5H) e 1,86 - 1,76 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2,5 min, (M+H) 376,2.

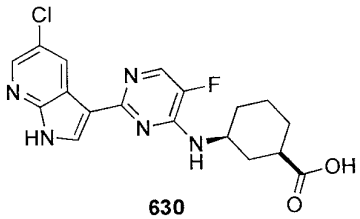
Ácido (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)ciclopentanocarboxílico (566)

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,42 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (m, 2H), 8,22 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,56 - 4,49 (m, 1H), 2,87 (dd, *J* = 8,4, 25,0 Hz, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 1H), 2,00 - 1,85 (m, 3H) e 1,81 - 1,70 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2,3 min, (M+H) 376,4.



565



630

Ácido (1S, 3R)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)ciclopentanecarboxílico (565)

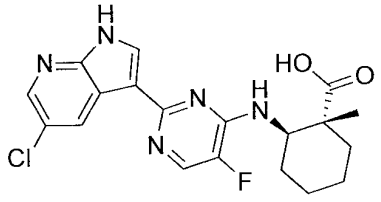
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,48 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,35 - 8,31 (m, 2H), 8,26 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 1H), 2,87 (qn, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,39 - 2,32 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 3H) e 1,82 - 1,70 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2,4 min, (M+H) 376,4.

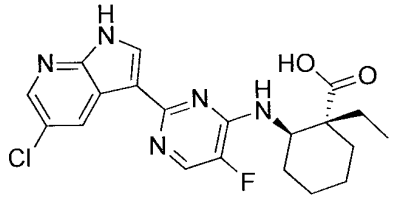
Ácido (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanocarboxílico (630)

O composto 630 foi preparada da mesma maneira que o intermediário 18c, através da remoção do grupo de proteção Cbz e a reação com o intermediário 1a, seguido por remoção do grupo de proteção tosila.

LCMS RT = 3,2 min, (M+H) 390,4, (M-H) 388,1.



582
(+ / -)



585, 586
(+ / -)

Ácido *Trans*-2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-metilcicloexanocarboxílico (582)

^{1}H NMR (300,0 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,46 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,32 - 8,28 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 2,26 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,68 - 1,59 (m, 3H), 1,36 (m, 2H) e 1,24 (s, 3H) ppm.

LCMS RT = 3,2 min, (M+H) 404,4.

Ácido *trans*-2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-etilcicloexanocarboxílico racêmico (586)

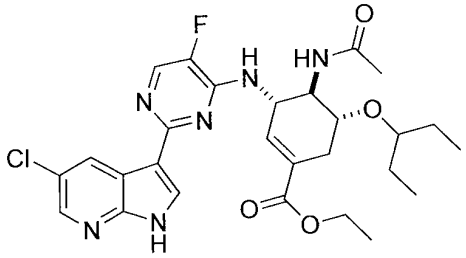
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ8,93 (s, 1H), 8,85 (m, 2H), 8,93 - 8,87 (m, 1H), 8,31 (dd, *J* = 4,5, 1,2 Hz, 2H), 8,31 (dd, *J* = 4,5, 1,2 Hz, 2H), 8,30 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,26 -- 5,20 (m, 1H), 3,37 (dd, *J* = 3,3 Hz, 1,6, 2H), 3,33 (ddt, *J* = 6,6, 3,3, 1,6 Hz, 118H), 2,11 (dd, *J* = 8,0, 5,8 Hz, 2H), 1,80 (tdd, *J* = 21,2, 18,9, 11,6 Hz, 8H), 1,63 - 1,54 (m, 3H), 0,86 (q, *J* = 7,4 Hz, 4H) ppm.

LCMS RT = 2,9 min, (M+H) 418,4.

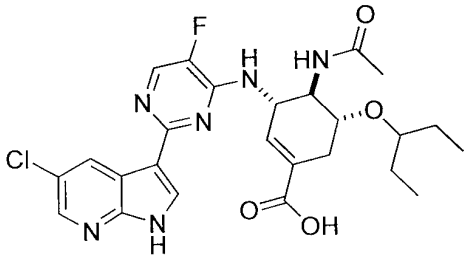
Ácido *cis*-2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-etilcicloexanocarboxílico racêmico (585)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,80 - 8,76 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,27 - 8,23 (m, 1H), 4,49 - 4,42 (m, 1H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 2,09 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 1,98 - 1,36 (m, 12H), 0,94 (dd, *J* = 11,3, 3,8 Hz, 3H) ppm.

LCMS RT = 3,2 min, (M+H) 418,4.



670



671

(3*S*, 4*R*, 5*R*)-etil 3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-4-etanamido-5-(pentan-3-iloxi)cicloex-1-enocarboxilato (670)

^{1}H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 4,84 - 4,80 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 3H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,59 - 1,51 (m, 4H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H) e 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm.

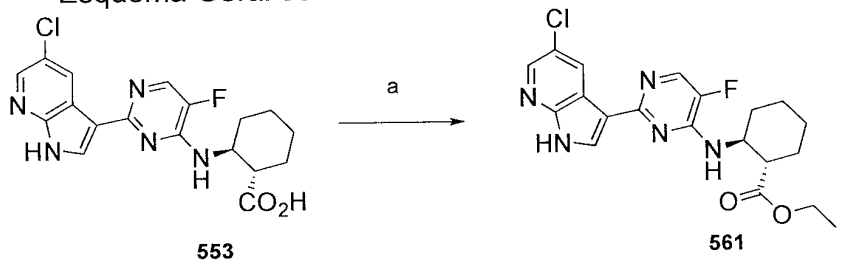
LCMS RT = 3,6 (M+1) 559,4.

Ácido (3*S*, 4*R*, 5*R*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-4-etanamido-5-(pentan-3-iloxi)cicloex-1-enocarboxílico (671)

^{1}H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,82 - 4,79 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,25 (dd, J = 7,6, 10,1 Hz, 1H), 3,54 - 3,47 (m, 2H), 3,11 - 3,04 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,59 (m, 4H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H) e 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm.

LCMS RT = 3,1 (M+1) 531,4.

Esquema Geral 36



553 **561**

(1*S*, 2*S*)-etil 2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-

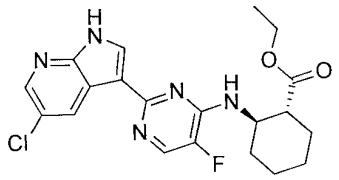
fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanocarboxilato (561)

A uma pasta fluida mista de ácido (1S, 2S)-2-[[2-(5-cloro-1H-pirrol[5,4-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexano-1-carboxílico, 553, (0,090 g, 0,231 mmol), em etanol (1,5 mL) em temperatura ambiente foi adicionado HCl (0,577 mL de solution 4 M, 2,309 mmol). A solução foi aquecida para 50°C. Após 6 horas, a mistura foi basificada com NaOH 1N, salmoura foi adicionada e a camada aquosa foi extraída repetidamente com EtOAc. A camada orgânica foi seca em $MgSO_4$ e filtrada em um tampão curto de sílica gel e concentrada *in vacuo* para prover o produto desejado.

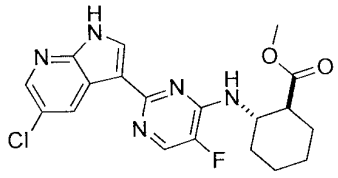
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,95 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 2H), 1,89 - 1,32 (m, 7H) e 1,00 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 2,7 min, (M+H) 418,4.

Os composts que seguem podem ser tamém preparados de uma maneira similar a uma descrita no Esquema 36.



560



575

(1*R*, 2*R*)-etil 2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanocarboxilato (560)

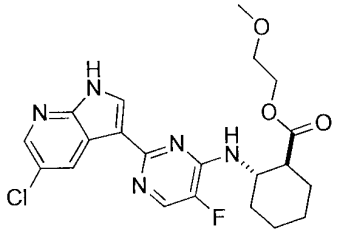
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,95 (s, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 2H), 8,00 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,96 - 3,92 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,14 - 2,04 (m, 2H), 1,89 - 1,35 (m, 7H) e 1,04 - 0,99 (m, 3H) ppm.

LCMS RT = 3,2 min, (M+H) 418,5.

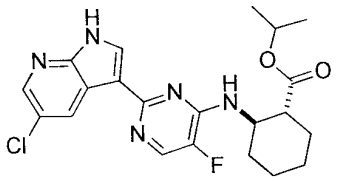
(1*S*, 2*S*)-metil 2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanocarboxilato (575)

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 8,76 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 2H), 1,63 - 1,40 (m, 3H) e 1,31 - 1,23 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 3,1 min, (M+H) 404,4.



574



568

(1*S*, 2*S*)-2-metoxietil 2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanocarboxilato (574)

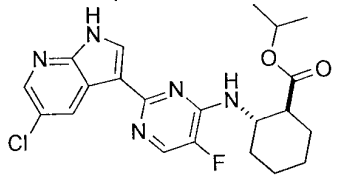
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) d 8,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,02 - 3,86 (m, 2H), 3,35 - 3,23 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,62 - 1,40 (m, 3H) e 1,27 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 3,0 min, (M+H) 448,4.

(1*R*, 2*R*)-isopropil 2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanocarboxilato (568)

^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 8,80 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,72 (qn, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,55 - 4,48 (m, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,63 - 1,41 (m, 3H), 1,30 - 1,23 (m, 1H) e 0,93 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H) ppm.

LCMS RT = 3,08 min, (M+H) 432,46.



569

(1*S*, 2*S*)-isopropil 2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanocarboxilato (569)

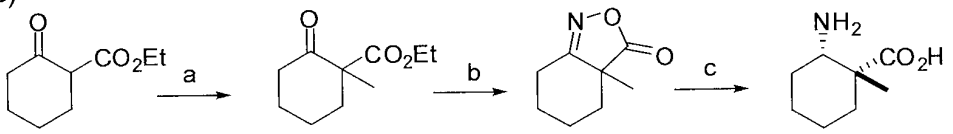
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,57 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,36 - 8,28 (m, 4H), 4,75 (td, *J* = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,83 - 1,76 (m, 2H), 1,57 - 1,42 (m, 3H),

1,32 - 1,24 (m, 1H) e 0,94 (d, J = 6,2 Hz, 6H) ppm.

LCMS RT = 2,7 min, (M+H) 432,5.

Esquema Geral 37:

Preparação de ácido *cis*-2-amino-1-metilcicloexanocarboxílico (37c)



37a **37b** **37c** (+/-)

(a) NaH, iodometano DMF (b) NH_2OH- HCl, piridina, EtOH (c) Al (Hg), THF-H_2O (4:1).

Formação de etil 1-metil-2-oxocicloexanocarboxilato (37a):

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito em:

Tetrahedron Letters (2005) *46*, 681-685 e JCS, Perkin Trans 1(2000) 3277-3289.

Hidreto de sódio (1,48 g, 37,14 mmol, 60% em oleo) foi enxaguado duas vezes com hexanos para remover óleo e suspenso em DMF (57 mL) a 0° C. Então,

2-oxocicloexanocarboxilato de etila (5,40 mL, 33,76 mmol) foi adicionado durante 5 minutos. A mistura foi agitada por 20 minutos e MeI (2,21 mL, 35,45 mmol) foi adicionado durante 10 minutos. A mistura foi aquecida para temperatura ambiente e após 30 minutos diluída com EtOAc (150 mL) e extinta com NH_4Cl saturada. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída duas vezes mais com EtOAc (2 x 100 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (2 x) seca em $MgSO_4$, filtrada em sílica gel e concentrada para prover o produto desejado (37a).

Formação de 3a-metil-4, 5, 6, 7-tetraidrobenzo[c]isoxazol-3(3a*H*)-ona (37b):

A uma mistura de etil 1-metil-2-oxo-cicloexanocarboxilato, 37a, (2,05 g, 11,10 mmol) em EtOH (20 mL) foram adicionados cloridrato de hidroxilamina (0,97 g, 13,96 mmol) e piridina (0,99 mL, 12,20 mmol). A mistura

foi aquecida para 65°C da noite para o dia. A solução foi concentrada *in vacuo* e o material bruto foi dividido entre água e EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc mais duas vezes. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (0-35% EtOAc/hexanos) para dar o produto desejado, 37b.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,29 (td, *J* = 13,3, 6,3 Hz, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 2,07 - 2,03 (m, 1H), 1,84 - 1,79 (m, 1H), 1,76 - 1,56 (m, 2H), 1,54 - 1,42 (m, 1H) e 1,40 (s, 3H) ppm.

Formação de ácido *trans*-2-amino-1-metilcicloexanocarboxílico (37c):

A uma solução de 3a-metil-4,5,6,7-tetraidro-2,1-benzoxazol-3-ona, 37b, (0,075 g, 0,490 mmol) em THF-H_2O (2,5 mL de mistura 4:1) em temperatura ambiente foi adicionada amálgama fresca Al(Hg). Alumínio foi amalgamado mergulhando pequenas tiras de folha de alumíno em solução de $HgCl_2$ 2%, enxaguando com água e EtOH. Após 1 hora, mais 65 mg de Al(Hg) foram adicionados e a mistura foi deixada agitar da noite para o dia. A emulsão cinza espessa que se formou foi filtrada em celite enxaguada com água e THF. A solução transparente foi concentrada a vácuo, retirados metanol e THF para remover água residual e concentrada *in vacuo* para prover o produto desejado como um sólido vítro como mistura de isômeros *cis* e *trans* (~9:1) com o isômero *trans* como o isômero predominante. O produto era suficientemente puro para uso na reação seguinte. ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 2,91 (dd, *J* = 3,9, 11,9 Hz, 1H), 2,25 (dd, *J* = 1,9, 13,4 Hz, 1H), 1,89 - 1,85 (m, 1H), 1,78 - 1,53 (m, 3H), 1,47 - 1,32 (m, 2H), 1,21 (s, 3H) e 1,09 - 0,99 (m, 1H) ppm.

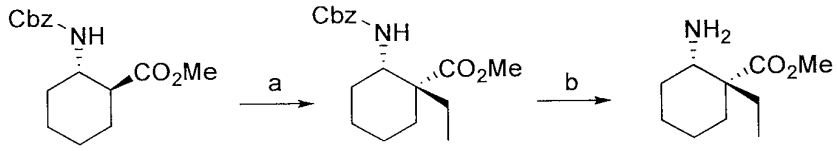
FIA (M+H) 158,1, (M-H) 156,2.

Formação de ácido 2-amino-1-etilcicloexanocarboxílico:

Este composto foi preparado através dos métodos descritos acima como uma mistura inseparável de isômeros *cis* e *trans* (70:30) e foi usado sem purificação adicional.

Esquema Geral 38

Preparação de ácidos *cis*-2-amino-1-alquil-cicloexanocarboxílicos:



38a **38b** **38c**

(a) LDA, iodoetano, THF (b) H_2, Pd-C, MeOH

Um esquema alternativo para a preparação de ácido cis-2-amino-1-alquil-cicloexanocarboxílico é exemplificado acima. O método é descrito em: (a) Nemoto, T.; Fukuyama, T.; Yamamoto, E.; Tamura, S.; Fukuda, T.; Matsumoto, T.; Akimoto, Y.; Hamada, Y. *Org. Lett.* 2007, *9* (5), 927-930, (b) Seebach, D.; Estermann, H. *Tetrahedron Lett.* 1987, *28* (27), 3103-3106.

(1*R*, 2*S*)-metil 2-(benziloxicarbonilamino)-1-etilcicloexanocarboxilato (38b)

A uma solução fria (-78°C) de *N*-isopropilpropan-2-amina (0,77 mL, 5,49 mmol) em THF (7 mL) foi adicionado em gotas n-butillítio (3,43 mL de solução 1,6 M, 5,49 mmol). Então uma solução de metil (1*S*, 2*S*)-2-benziloxicarbonilaminocicloexanocarboxilato, 38a, (0,40 g, 1,37 mmol) em THF (2,5 mL) foi adicionada durante um período de 3 minutos. Após 15 minutos, a mistura foi ligeiramente aquecida (-40°C) por 15 minutos e novamente esfriada para -78°C por mais 10 minutos. Então iodoetano (0,86 g, 0,44 mL, 5,49 mmoles) foi adicionado em gotas durante 3-5 minutos. A mistura de reação foi mantida a -78°C por 2 horas e deixada aquecer para temperatura ambiente da noite para o dia. A reação foi extinta com 5 mL de solução de NH_4Cl aquosa saturada, extraída com EtOAc (3 x), lavada sucessivamente com HCl 1N e salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas *in vacuo*. Cromatografia flash (SiO_2, EA/Hex 0-20% eluição de gradiente lenta) proveu 275 mg (63% de rendimento) do produto desejado (38b). NMR indicou uma razão diastereomérica maior do que 10 para 1 (cis vs trans).

^1H NMR (300,0 MHz, MeOD) δ 7,35 - 7,28 (m, 5H), 6,62 (d, *J* =

9,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 12,5, 16,6 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,59 (td, *J* = 10,0, 4,6 Hz, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,76 - 1,29 (m, 9H) e 0,83 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H) ppm.

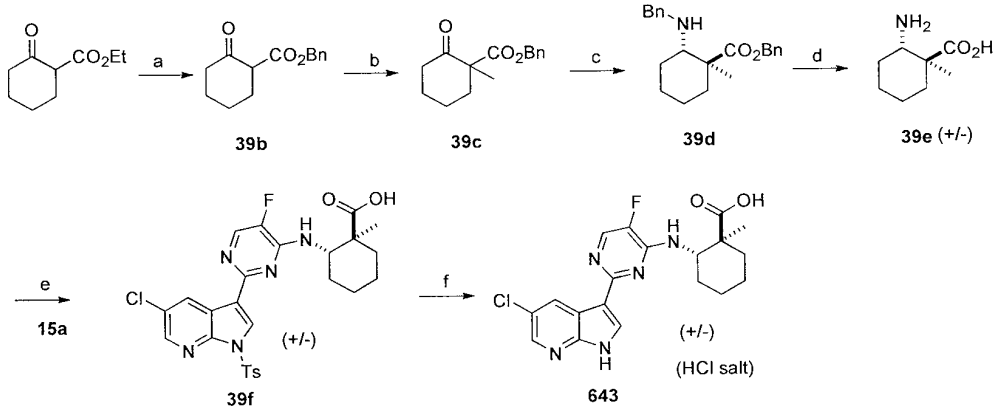
(1*R*, 2*S*)-metil 2-amino-1-etilcicloexanocarboxilato (38c)

Uma solução de metil (1*R*, 2*S*)-2-benziloxicarbonilamino-1-etil-cicloexanocarboxilato, 38b, (0,27 g, 0,85 mmol) em MeOH (7,5 mL) foi purgada com nitrogênio e uma quantidade catalítica de Pd (Pd 5% sobre carbono) foi adicionada. A solução foi posta sob atmosfera de H_2 e agitada em temperatura ambiente. Após 1 hora, a solução de MeOH foi filtrada em celite e concentrada a vácuo para prover o produto desejado (138 mg, 88% de rendimento). O material foi diluído em acetonitrila e concentrado para remover metanol residual.

^{1}H NMR (300,0 MHz, MeOD) δ 3,69 (s, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,07 - 2,01 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,71 - 1,27 (m, H), 1,64 (m, 2H), 1,56 - 1,27 (m, 5H) e 0,85 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H) ppm.

Esquema Geral 39

Preparação de ácidos *trans*-2-amino-1-alquil-cicloexanocarboxílicos:



(a) Álcool benzílico, tolueno, peneiras de 4 angstrons, refluxo (b) NaH, MeI, DMF (c) benzilamina, $TiCl_4$, CH_2Cl_2, então $NaCNBH_3$, MeOH, 0°C (d) H_2, Pd-C, MeOH (e) 5-cloro-3-(5-fluor-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridina, Na_2CO_3, THF/CH_3CN, irradiação de micro-ondas 135°C (f) HCl, CH_3CN, dioxana, 80°C.

Um método geral para a síntese de ácidos *trans*-2-amino-1-alquil-cicloexanocarboxílicos é mostrado no Esquema acima.

Benzil 2-oxocicloexanocarboxilato (39b)

Este composto foi preparado seguindo procedimentos da literature descritos em: Matsuo, J. e outros. *Tetrahedon: Asymmetry* 2007, *18*, 1906-1910.

Benzil 1-metil-2-oxocicloexanocarboxilato (39c)

Este composto foi preparado seguindo os procedimentos da literature descritos em: (a) Hayashi, Y.; Shoji, M.; Kishida, S. *Tetrahedron Lett.* 2005, *46*, 681-685, (Winfield, C. J.; Al-Mahrizi, Z.; Gravestock, M.; Bugg, T. D. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000, 3277.

Trans-Benzil 2-(benzilamino)-1-metilcicloexanocarboxilato (39d)-(trans racêmico)

A uma solução de benzil 1-metil-2-oxo-cicloexanocarboxilato, 39c, (0,50 g, 2,03 mmol) e benzilamina (0,61 g, 0,63 mL, 5,75 mmol) em diclorometano (10,0 mL), foi adicionado $TiCl_4$ (1,93 mL de solução 1M, 1,93 mmol) em gotas, em temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 2 horas. A mistura foi esfriada para 0°C e uma solução de $NaBH_3CN$ (0,21 g, 3,34 mmol) em MeOH foi adicionada em gotas durante um período de 3 minutos. Após 15 min, a solução foi aquecida para RT e agitada por mais 45 min. Então, a mistura foi diluída com EtOAc, extinta com 10 mL de NaOH 1M. A mistura foi dividida com Et_2O e a camada aquosa foi extraída várias vezes com Et_2O (2 x) e EtOAc (1 x). As fases orgânicas combinadas foram secas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas *in vacuo*. Cromatografia *flash* (SiO_2, EtOAc 0-50%-Hexanos eluição de gradiente) e isolamento do componente principal proveram o produto desejado (320 mg) como um isômero trans racêmico simples.

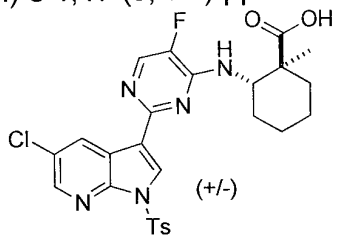
^1H NMR (300,0 MHz, MeOD) δ 7,34 - 7,16 (m, 10H), 5,07 (dd, *J* = 12,4, 31,2 Hz, 2H), 3,78 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,96 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,74 - 1,57 (m, 3H), 1,52 - 1,25 (m, 4H) e 1,20 (s, 3H) ppm.

Ácido Trans-2-amino-1-metilcicloexanocarboxílico (39e)

A uma solução de *trans*-benzil (1*S*, 2*S*)-2-(benzilamino)-1-etil-cicloexanocarboxilato racêmico, 39d, (0,32 g, 0,91 mmol) em MeOH (12,8 mL), foi adicionado Pd (Pd sobre carbono 5%, 0,07 g). A solução foi desga-

seificada e posta sob H_2 a 50 PSI (agitador Parr) da noite para o dia. A mistura foi filtrada em celite e o filtrado foi enxaguado com MeOH. Concentração do licor mãe seguido por azeótropo de acetonitrila (2 x) para remover MeOH residual proveu o produto desejado (162 mg).

^{1}H NMR (300,0 MHz, MeOD) δ 3,22 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,57 - 1,23 (m, 5H) e 1,17 (s, 3H) ppm.



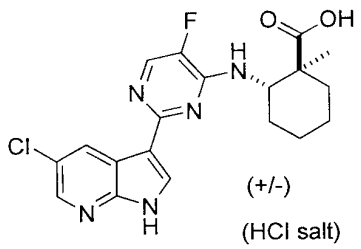
39f

Ácido *trans*-2-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-1-metil-cicloexanocarboxílico (39f)

A um recipiente carregado com 5-cloro-3-(5-fluor-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridina, 15a, (0,27 g, 0,58 mmol) e ácido *trans*-2-amino-1-metil-cicloexanocarboxílico, 39e, (0,08 g, 0,47 mmol) e Na_2CO_3 recém-moído (0,19 g, 1,75 mmol) foram adicionados THF anidro (4,5 mL) e CH_3CN (0,9 mL). O recipiente foi vedado e aquecido para 135°C por 35 min (irradiação de micro-ondas). LC-MS indicou consumo completo de material de partida. Em seguida, a mistura de reação foi lentamente vertida em uma solução vigorosamente agitada de HCl 1N (13,5 mL). O pH da solução final foi 1-2. Uma mistura foi extraída com EtOAc (3x), seca em Na_2SO_4 e filtrada em Celite e concentrada *in vacuo*. Cromatografia *flash* (SiO_2, MeOH 0-10%-diclorometano, eluição de gradiente) proveu uma espuma amarela pegajosa, que foi suspensa em acetonitrila. Sonificação seguido por evaporação do solvente proveu sólido amorfo branco (240 mg, 74% de rendimento) como uma mistura racêmica de estereoisômeros *trans*.

^{1}H NMR (300,0 MHz, MeOD) δ 9,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,09 - 8,05 (m, 3H), 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,04 (dd, *J* = 3,6, 9,5 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,83 - 1,59 (m, 7H), 1,29 (s, 3H) e 1,23 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 4,00 min, (M+H) 558,34.



643

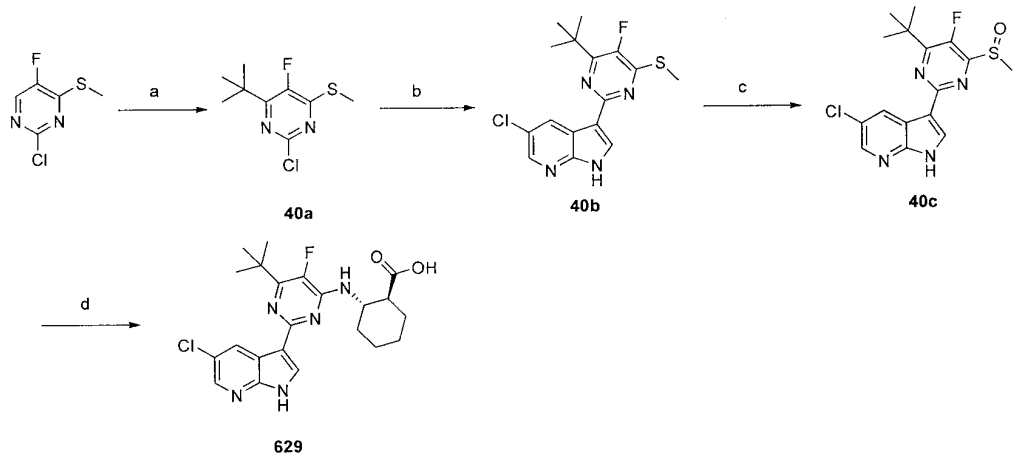
Ácido trans-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-1-metil-cicloexanocarboxílico (643)

A uma pasta fluida de ácido *trans*-2-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-1-metil-cicloexanocarboxílico racêmico, 39f, (0,047 g, 0,084 mmol) em CH_3CN (2,35 mL) foi adicionado HCl (1,26 mL de solução 4 M, 5,05 mmol) em dioxana. A solução se transformou em uma solução transparente. O frasco foi vedado e aquecido para 80° C por 2 horas, tempo durante o qual uma pasta fluida espessa se formou. A pasta fluida foi deixada esfriar para temperatura ambiente da noite para o dia. Mais CH_3CN foi adicionado e a mistura foi centrifugada. A camada organica foi descartada e o sólido foi triturado com CH_3CN mais três vezes para prover um sólido branco amorfo como mistura racêmica de estereoisômeros *trans*.

^{1}H NMR (300,0 MHz, MeOD) δ 8,98 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,26 - 5,22 (m, 1H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 1,87 - 1,82 (m, 4H), 1,68 - 1,59 (m, 3H) e 1,36 (s, 3H) ppm.

LCMS RT = 3,30 min, (M+H) 404,36.

Esquema Geral 40



a) cloreto de *terc*-butilmagnésio; I_2, Et_3N, THF, DME, (b) 5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina, DME/H_2O, Na_2CO_3, tetracis trifenilfosfinopaládio(0), 130°C, micro-ondas (c) mCPBA, CH_2Cl_2 (d) ácido (*1S, 2S*)-2-aminocicloexanocarboxílico, Na_2CO_3, THF- CH_3CN (3:1), 150°C micro-ondas.

Formação de 4-*terc*-butil-2-cloro-5-fluor-6-(metiltio)pirimidina (40a)

A uma solução fria (0° C) de cloreto de terc-butilmagnésio (7,5 mL, solução 1M em THF, 7,5 mmoles) em THF (15 mL) foi adicionada lentamente uma solução de 2-cloro-5-fluor-4-(metiltio)pirimidina (0,9 g, 5,0 mmol) em 1,2-dimetoxietano (5 mL). A mistura de reação foi agitada a 15°C por 1 hora, então esfriada para 0° C e trietilamina (0,7 mL, 5,0 mmoles) foi adicionada, seguido pela adição de uma solução de iodo (1,3 g, 5,0 mmoles) em tetraidrofurano (3 mL). Água (10 mL) foi adicionada para extinguir a reação e o pH foi ajustado para 1 usando ácido clorídrico 6N. A fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila (2 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com tiossulfato de sódio aquoso e então salmoura, secas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas *in vacuo* para dar um sólido marrom que foi usado sem purificação adicional.

^1H NMR (300,0 MHz, $CDCl_3$) δ 2,52 (s, 3H), 1,30 (s, 9H) ppm.

LCMS (M+1) 233,0.

Formação de 3-(*terc*-butil-5-fluor-6-(metiltio)pirimidin-2-il)-5-cloro-1*H*-pirrol[*2,3-b*]piridina (40b)

A uma solução desgaseificada de 5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina (0,22 g, 0,50 mmol), 4-*terc*-butil-2-cloro-5-fluor-6-tiometoxipirimidina, 40a, (0,12 g, 0,50 mmol) em 1,2-dimetoxietano (3 mL) e Na_2CO_3 aquoso (0,75 mL de solução 2M, 1,5 mmol) foi adicionado tetracis(trifenilfosfino)paládio(0) (0,03 g, 0,03 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada por mais 15 minutos. A mistura foi aquecida em um micro-ondas a 150° C por 20 minutos. Acetato de etila (15 mL) foi adicionado. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura, seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo bruto resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 0%-100% /hexanos) para dar o produto desejado, 40b (47 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,82 (br, 1H), 8,81 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,41 (s, 9H) ppm.

LCMS (M+1) 352,3.

Formação de 3-(*terc*-butil-5-fluor-6-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-5-cloro-1*H*-pirrol[*2,3-b*]piridina (40c)

À solução de 3-(*terc*-butil-5-fluor-6-(metiltio)pirimidin-2-il)-5-cloro-1*H*-pirrol[*2,3-b*]piridina, 40b, (0,05 g, 0,11 mmol) em CH_2Cl_2 (3,4 mL) foi adicionado mCPBA (0,02 g, 0,11 mmol). A mistura de reação foi agitada por 1 h. A mistura de reação foi diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e solução de $NaHCO_3$ saturada (5 mL). A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (10 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas novamente com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada, secas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas *in vacuo* para dar o produto desejado que foi usado sem purificação adicional.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,93 (br, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,47 (s, 9H) ppm.

LCMS (M+1) 368,3.

Formação de ácido (*1S, 2S*)-2-(6- *terc*-butil-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanocarboxílico (629).

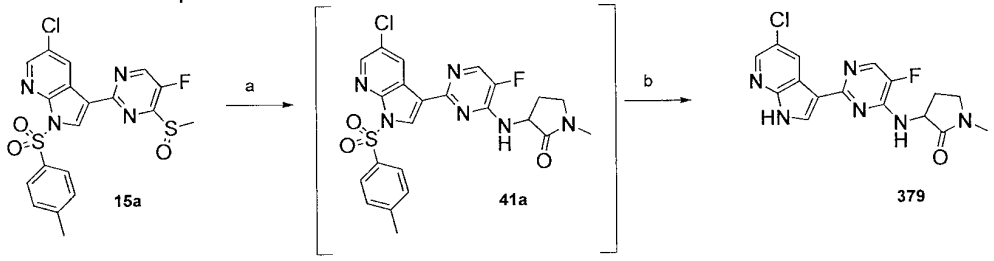
Uma mistura de 3-(*terc*-butil-5-fluor-6-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-5-cloro-1*H*-pirrol[*2,3-b*]piridina, 40c, (0,05 g, 0,14 mmol), ácido (1*S*, 2*S*)-2-

amino-cicloexanocarboxílico (0,04 g, 0,27 mmol), Na_2CO_3 recém-moído (0,04 g, 0,41 mmol) e $^iPr_2NEt$ (0,37 mL, 0,27 mmol) em THF (1 mL) e CH_3CN (0,5 mL) foi aquecida em um tubo vedado para 140°C por 30 minutos sob irradiação de micro-ondas. A mistura foi esfriada para temperatura ambiente. Uma solução de HCl 1N (0,5 mL, 0,5 mmol) foi adicionada e a mistura foi concentrada para dar um sólido amarelo, que foi purificado através de HPLC de fase reversa (0%-50% metanol em água) para dar o produto desejado, 629, como sólido esbranquiçado..

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ12,26 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,39 (s, 9H) e 1,26 - 1,17 (m, 2H) ppm.

LCMS (M+1) 446,23.

Esquema Geral 41



(a) 3-amino-1-metilpirrolidin-2-ona, DMA, 140°C micro-ondas; (b) i: LiOH, THF, micro-ondas, 120°C ou ii: NaOMe, MeOH.

Formação de 3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-metilpirrolidin-2-ona (379)

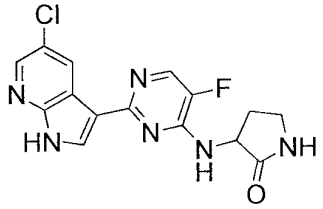
Uma solução de 5-cloro-3-(5-fluor-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridina, 15a, (0,060 g, 0,129 mmol) em DMA (0,5 mL) foi tratada com 3-amino-1-metilpirrolidin-2-ona (0,030 g, 0,258 mmol) e a reação foi aquecida a 140°C por 20 minutos. A mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente e então tratada com 0,5 mL de NaOMe 25% em MeOH e aquecida a 50°C por 15 min. A mistura foi então dividida entre solução de Na_2CO_3 aquosa saturada e EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc mais duas vezes e as fases orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo*. O material bruto foi purificado através de HPLC prepara-

tiva. O produto isolado foi filtrado em resina básica para remover TFA residual e prover o produto desejado.

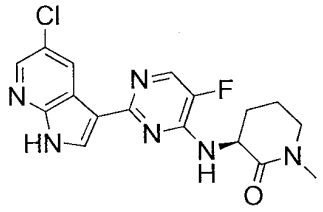
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,72 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 2H), 4,94 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,64 - 3,51 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,68 - 2,54 (m, 1H) e 2,37 - 2,23 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2,3 min, (M+H) 361,3.

Os compostos que seguem podem ser também preparados de uma maneira similar a uma descrita no Esquema 41.



380



397

3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona (380)

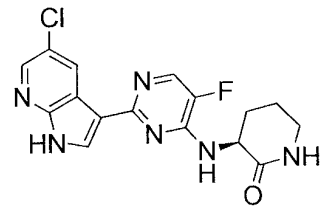
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,91 (dd, *J* = 8,7, 10,6 Hz, 1H), 3,61 - 3,46 (m, 2H), 2,68 - 2,58 (m, 2H) e 2,48 - 2,31 (m, 1H) ppm.

LCMS RT = 2,3 min, (M+H) 347,3.

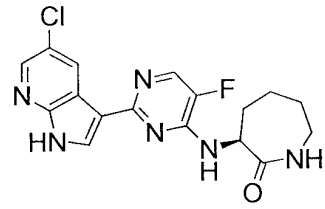
(*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-metilpiperidin-2-ona (397)

^{1}H NMR (300,0 MHz, DMSO) δ 8,65 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,20 - 8,19 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,78 - 4,74 (m, 1H), 3,41 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,17 (MeOH), 2,89 (s, 3H), 2,50 (DMSO), 2,18 - 2,15 (m, 1H) e 1,99 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H) ppm.

LCMS RT = 2,2 min, (M+H) 375,4.



416



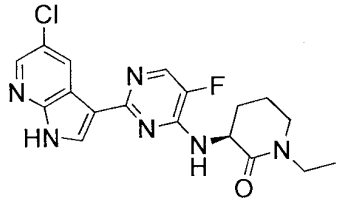
417

(*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-2-ona (416)

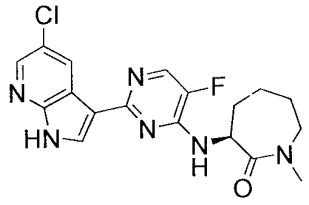
LCMS RT = 1,6 min, (M+H) 361,3.

(*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)azepan-2-ona (417)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,33 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (t, *J* = 3,7 Hz, 2H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,86 (dd, *J* = 6,3, 10,5 Hz, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 2,13 - 1,85 (m, 4H), 1,66 - 1,52 (m, 1H) e 1,40 - 1,20 (m, 1H) ppm. LCMS RT = 1,7 min, (M+H) 375,4.



460



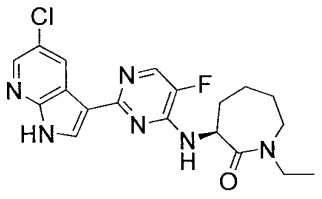
461

(*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-etilpiperidin-2-ona (460)

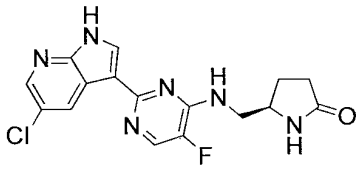
LCMS RT = 2,0 min, (M+H) 389,1.

(*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-metilazepan-2-ona (461)

LCMS RT = 2,0 min, (M+H) 389,1.



462



503

(*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-etilazepan-2-ona (462)

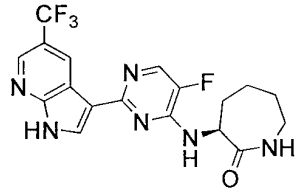
^{1}H NMR (300 MHz, *d*6-DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,98 (dd, *J* = 6,9, 10,7 Hz, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 3,84 (dd, *J* = 11,4, 15,5 Hz, 1H), 3,49 - 3,17 (m, 5H), 2,08 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 1,95 - 1,88 (m, 3H), 1,65 - 1,58 (m, 1H), 1,42 (m, 1H) e 1,04 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H) ppm.

LCMS RT = 3,3 min, (M+H) 403,4.

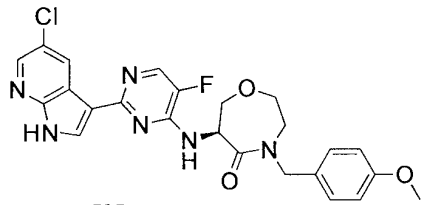
(*R*)-5-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-

ilamino)metil)pirrolidin-2-ona (503)

LCMS RT = 2,2 min, (M+H) 361,2.



502



505

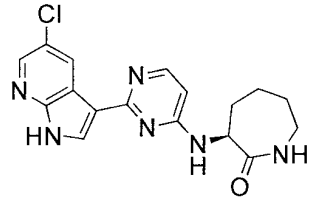
(*S*)-3-(5-fluor-2-(5-(trifluormetil)-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)azepan-2-ona (502).

LCMS RT = 2,3 min, (M+H) 409.

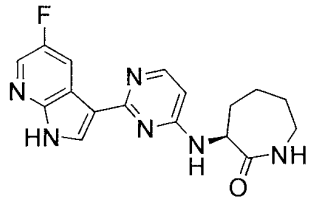
(*S*)-6-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-4-(4-metoxibenzil)-1,4-oxazepan-5-ona (505)

LCMS RT = 3,1 min, (M+H) 497,7.

A amina de partida para esse composto foi preparada seguindo procedimentos estabelecidos conforme descrito em: Blizzard, Timoti A.; Chen, Helen Y.; Wu, Jane Yang; Kim, Seongkon; Ha, Sookhee; Mortko, C-hristopher J.; Variankaval, Narayan; Chiu, Anna. *7-Oxo-2 ,6-Diazabiciclo[3,2,0]heptane-6-sulfonic acid derivatives as b -lactamase inhibitors e teir preparation, pharmaceutical compositions e use in te treatment of bacterial infections.* PCT Int. Appl. (2008), 101pp. WO2008039420.



500



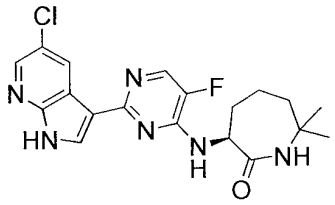
501

(*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)azepan-2-ona (500).

LCMS RT = 1,6 min, (M+H) 357,6.

(*S*)-3-(2-(5-fluor-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)azepan-2-ona (501)

LCMS RT = 1,6 min, (M+H) 341,4.



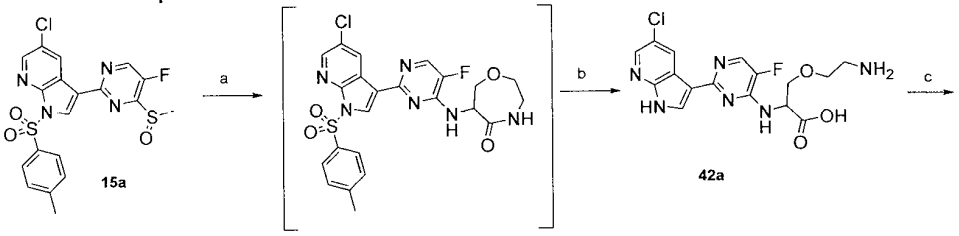
504

3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-7,7-dimetilazepan-2-ona (504)

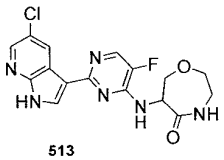
LCMS RT = 3,2 min, (M+H) 403,6.

A amina para este composto foi preparada seguindo procedimentos conforme descrito em: J. A. Robl, E. Sieber-McMaster, R. Sulsky, Syntetic routes for te generation of 7,7-dialkyl-2-azepinones. *Tetrahedron Letters* (1996), *37*(50), 8985-8988

Esquema Geral 42

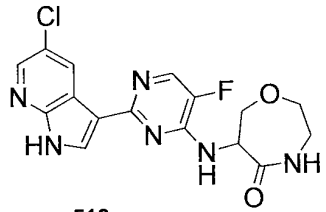


15a 42a



513

(a) 3-amino-1-metilpirrolidin-2-ona, DMA, 140°C micro-ondas; (b) LiOH, THF, micro-ondas, 120°C (c) EDCI, HOAt, $^{i}Pr_2NEt$, DCM-DMF (2:1).



513

6-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1,4-oxazepan-5-ona (513)

Uma mistura de 5-cloro-3-(5-fluor-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridina, 15a, (0,17 g, 0,36 mmol) e (6*S*)-6-amino-1,4-oxazepan-5-ona (0,06 g, 0,43 mmol) em DMF (2 mL) com $^{i}Pr_2NEt$ (0,10

mL, 0,57 mmol) foi aquecida para 90°C. Após 1 hora, a temperatura foi aumentada para 100°C. Após 24 horas, a mistura foi aquecida para 140°C por 15 min (micro-ondas). A mistura foi dividida entre água e EtOAc e a camada aquosa foi extraída com EtOAc mais duas vezes. As fases orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas *in vacuo*.

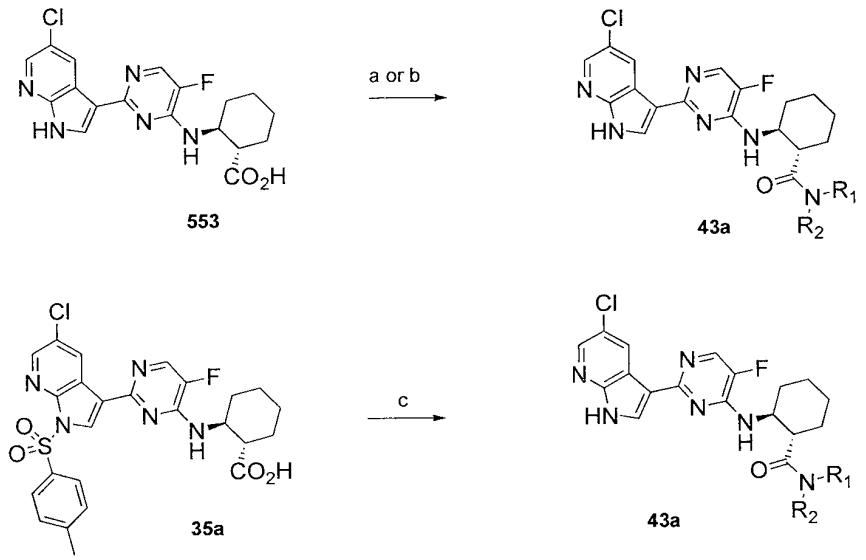
O material bruto resultante (0,16 g) foi tratado com LiOH (solução 1N, 1 mL) e THF (3 mL) da noite para o dia. LC-MS indicou hidrólise de amida junto com detosilação. A mistura foi concentrada *in vacuo* e purificada através de HPLC preparativa para prover produto semipuro (23 mg). Este material foi submetido a condições de ciclização sem purificação adicional. A um frasco carregado com o material bruto (0,020 g, 0,051 mmol), EDCI (0,010 g, 0,056 mmol) e HOAt (0,002 g, 0,015 mmol) e DCM (1 mL) foram adicionados $^{i}Pr_2NEt$ (0,018 mL, 0,100 mmol) e DMF (0,5 mL). Após 1 hora, mais EDCI foi adicionado (0,7 eq.). Após 3,5 horas, a reação foi terminada e a mistura foi concentrada *in vacuo*. Purificação através de HPLC preparativa seguido por remoção de sal de TFA através de filtragem em resina básica proveu o produto desejado.

LCMS RT = 1,9 min, (M+H) 377,5.

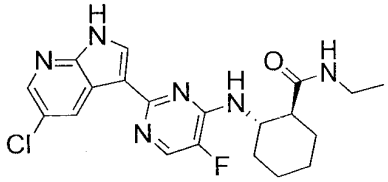
A amina de partida para esses compostos foi preparada seguindo os procedimentos estabelecidos conforme descrito em: J. A. Robl, E. Sieber-McMaster, R. Sulsky. *Syntetic routes for the generation of 7,7-dialkyl-2-azepinones. Tetrahedron Letters* (1996), *37*(50), 8985-8988.

Esquema Geral 43

O que segue são procedimentos gerais para conversão dos ácidos cicloexano carboxílicos, 553 ou 35a, em carboxamidas do tipo 43a:



(a) Amina, HATU, DMF (b) BOC_2O, NH_4CO_3H, piridina, DMF; (c) i: Amina, HATU, DMF; então ii: 1N LiOH.



521

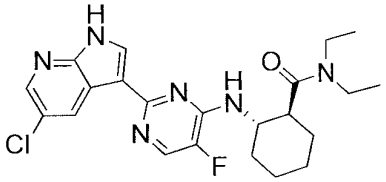
Formação de (1*S*, 2*S*)-2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-*N*-etilcicloexanocarboxamida (521)

A uma mistura de ácido (1S, 2S)-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[5,4-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexano-1-carboxílico, 553, (0,049 g, 0,126 mmol) e HATU (0,056 g, 0,147 mmol) em DMF (1,0 mL) em temperatura ambiente foi adicionada etilamina (0,189 mL de solução 2M, 0,377 mmol). A mistura foi agitada em temperature ambiente até que todo o material de partida tivesse convertido conforme julgado através de HPLC. Após 45 minutos, uma mistura foi dividida entre K_2CO_3 aquoso e EtOAc e a camada orgânica foi separada e seca em Na_2SO_4 e concentrada *in vacuo*. HPLC preparativa proveu o produto desejado como o sal de TFA, o qual foi convertido no composto de origem através de eluição em um cartucho de PSA básico com MeOH seguido por concentração *in vacuo*. (14 mg, 30% de rendimento).

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,93 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (d, *J*

= 2,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,53 (ddd, *J* = 7,1, 11,1 Hz, 1H), 3,15 - 3,02 (m, 2H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 2,30 - 2,26 (m, 1H), 1,97 - 1,82 (m, 3H), 1,77 - 1,65 (m, 2H), 1,47 - 1,35 (m, 2H) e 0,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H) ppm.

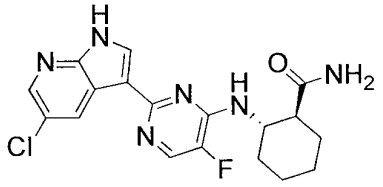
LCMS RT = 2,0 min, (M+H) 417,5.



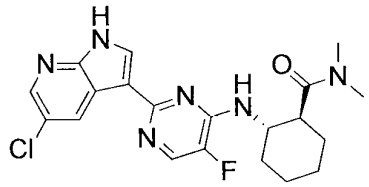
520

(1*S*, 2*S*)-2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-*N*,*N*-dietilcicloexanocarboxamida

LCMS RT = 2,26 min, (M+H) 445,58.



544
(+ / -)



543
(+ / -)

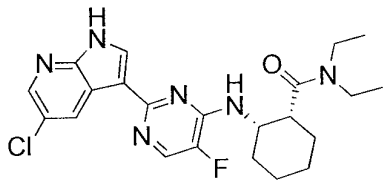
Formação de *Cis*-2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanocarboxamida (544) e *Cis*-2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-*N*,*N*-dimetilcicloexanocarboxamida (543)

A uma mistura de ácido *cis*-2-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexanocarboxílico, 554, (0,30 g, 0,77 mmol) em DMF (5 mL) em temperatura ambiente foi adicionada piridina (0,61 g, 0,62 mL, 7,70 mmol) seguido por di-*terc*-butil dicarbonato (0,50 g, 2,31 mmol) e NH_4CO_3H (0,33 g, 4,22 mmol). A mistura foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. LC-MS indicou a presença da amida primária desejada bem como o produto *N*,*N*-dimetilamida. Uma alíquota de 1 mL da solução de reação foi acidificada com HOAc e diluída com DMSO. Cromatografia de HPLC preparativa proveu pequenas quantidades de ambos os produtos.

Amida primária, 544, mistura racêmica - (8,6mg): LCMS RT =

1,94 min, (M+H) 389,42.

Dimetilamida, 543, mistura racêmica - (3,7 mg): LCMS RT = 2,52 min, (M+H) 417,44.



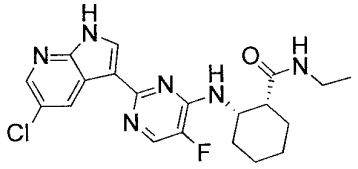
518

Formação de (1*R*, 2*S*)-2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-*N*,*N*-dietilcicloexanocarboxamida (518)

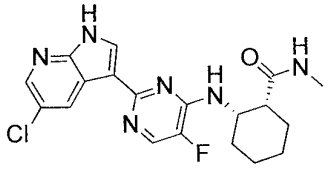
A uma mistura de ácido (1*R*, 2*S*)-2-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[5,4-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexano-1-carboxílico (0,050 g, 0,092 mmol) e HATU (0,045 g, 0,120 mmol) em DMF (1 mL) em temperatura ambiente foi adicionada *N*,*N*-dietilamina (0,138 mL de solução 2M, 0,280 mmol). Quando a reação parecia estar completa conforme julgado através de HPLC, LiOH (0,4 mL de solução 1M, 0,4 mmol) em água foi adicionado. Após 6 horas, LiOH (0,4 mL de 1M, 0,4 mmol) foi adicionado novamente e a mistura foi agitada da noite para odia. A mistura foi extinta com solução de NH_4Cl aquosa saturada. K_2CO_3 aquoso foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de NH_4Cl aquosa saturada, filtradas e concentradas *in vacuo*. HPLC preparativa proveu o produto desejado como o sal de TFA que foi convertido no sal de HCl através de tratamento com HCl em MeOH seguido por evaporação dos solventes (12,9 mg, 28% de rendimento).

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ8,67 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,75 - 4,73 (m, 1H), 3,74 - 3,58 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,09 - 2,03 (m, 1H), 1,96 - 1,76 (m, 4H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) e 0,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm.

LCMS RT = 3,3 min, (M+H) 445,6.



519



539
(+ / -)

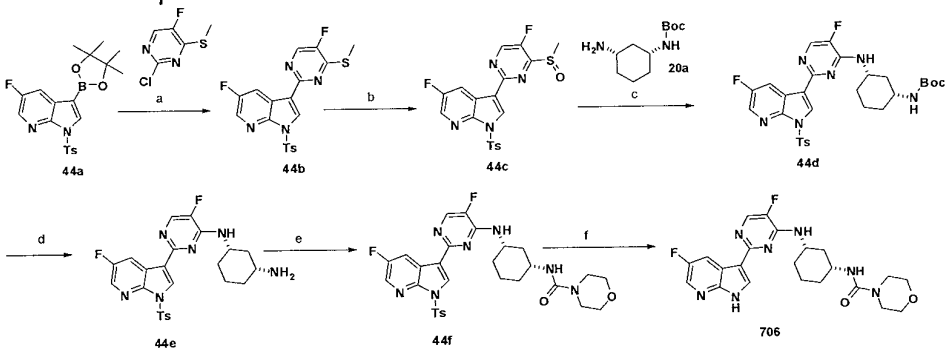
(1*R*, 2*S*)-2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-*N*-etilcicloexanocarboxamida (519)

LCMS RT = 2,95 min, (M+H) 417,5.

Cis-2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-*N*-metilcicloexanocarboxamida (539) - mistura racêmica

LCMS RT = 2,13 min, (M+H) 403,44.

Esquema Geral 44



(a) $Pd(PPh_3)_4$, carbonato de sódio, DME/água, refluxo (b) ácido meta-cloroperbenzoico, diclorometano, rt. (c) 20a, tetraidrofurano, 50°C (d) ácido trifluoracético, diclorometano, rt. (e) cloreto de morfolino-4-carbonila, dimetilformamida, rt (f) metóxido de sódio, metanol, rt.

Formação de 5-fluor-3-[5-fluor-4-(metiltio)pirimidin-2-il]-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (44b)

2-Cloro-5-fluor-4-metilsulfanil-pirimidina (34,1 g, 191,0 mmol), 5-fluor-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina, 44a, (53,0 g, 127,3 mmol) e Na_2CO_3 (40,5 g, 381,9 mmol) foram dissolvidos em uma mistura de DME (795 mL) e água (150 mL). A mistura foi purgada com nitrogênio por 20 minutos e tratada com $Pd(PPh_3)_4$ (7,4 g, 6,6 mmol). Após purga com nitrogênio por mais 20 minutos, a reação foi aquecida para refluxo da noite para o dia, esfriada para temperatura ambiente e diluída com água (600 mL). A suspensão resultante foi agitada em tempera-

tura ambiente por 30 minutos e o precipitado foi então coletado através de filtragem, lavado com água e acetonitrila e seco a 50°C para dar 48,2 g de 5-fluor-3-[5-fluor-4-(metiltio)pirimidin-2-il]-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina como um sólido branco.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,70 - 8,58 (m, 2H), 8,54 - 8,41 (m, 2H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Formação de 5-fluor-3-[5-fluor-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il]-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (44c)

5-fluor-3-[5-fluor-4-(metiltio)pirimidin-2-il]-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, 44b, (48,2 g, 111,5 mmol) foi dissolvida em diclorometano (2,3 L) e tratada em porções com m-CPBA (27,5 g, 122,6 mmoles) enquanto mantendo a temperatura abaixo de 20°C. Após a adição estar completa, a reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, então tratada com outra porção de m-CPBA (1,9 g) e agitada por mais uma hora. A mistura de reação foi lavada com K_2CO_3 aquoso 12% (2 x 1,0 L) e a camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 e concentrada *in vacuo* para prover 50 g de 5-fluor-3-[5-fluor-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il]-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina como um sólido amarelo.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,11 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,65 (dd, *J* = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 8,52 (dd, *J* = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Formação de *terc*-butil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-fluor-2-[5-fluor-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]cicloexil]carbamato (44d)

5-fluor-3-(5-fluor-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridina, 44c, (5,9 g, 10,5 mmol) e *terc*-butil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-aminocicloexil]carbamato (3 g, 12,60 mmol) foram dissolvidos em THF (100 mL). A mistura de reação foi aquecida para 50°C por 6 horas, então esfriada para temperatura ambiente. Celite foi adicionada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo apoiado em Celite foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 20-80% /gradiente de hexanos

para prover 3,7 g of *terc*-butil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-fluor-2-[5-fluor-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]cicloexil]carbamato.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (s, 1H), 8,46 - 8,41 (m, 1H), 8,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,29 - 4,01 (m, 1H), 3,64 (s, 1H), 2,47 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,24 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,08 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 1,91 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,30 - 1,03 (m, 4H).

Formação de (1*S*, 3*R*)-*N*1-[5-fluor-2-[5-fluor-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]cicloexano-1,3-diamina (44e)

terc-Butil *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-fluor-2-[5-fluor-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]cicloexil]carbamato, 44d, (3,7 g, 6,2 mmol) foi dissolvido em diclorometano (105 mL) e tratado com ácido trifluoracético (31 mL). Após 5 minutos, os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi tratado com NaOH 1N (75 mL). O precipitado resultante foi coletado através de filtragem, lavado com água (3 x 30 mL) e seco a vácuo para prover 2,7 g de (1*S*, 3*R*)-*N*1-[5-fluor-2-[5-fluor-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]cicloexano-1,3-diamina como um sólido branco.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,56 (dd, *J* = 8,0, 3,9 Hz, 2H), 8,35 - 8,26 (m, 1H), 8,12 (dd, *J* = 10,3, 6,1 Hz, 3H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,36 - 4,21 (m, 1H), 3,28 - 3,13 (m, 1H), 2,48 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,25 - 1,97 (m, *J* = 17,3, 10,6, 4,1 Hz, 4H), 1,76 - 1,28 (m, 3H).

Formação de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-fluor-2-[5-fluor-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]cicloexil] morfolino-4-carboxamida (44f)

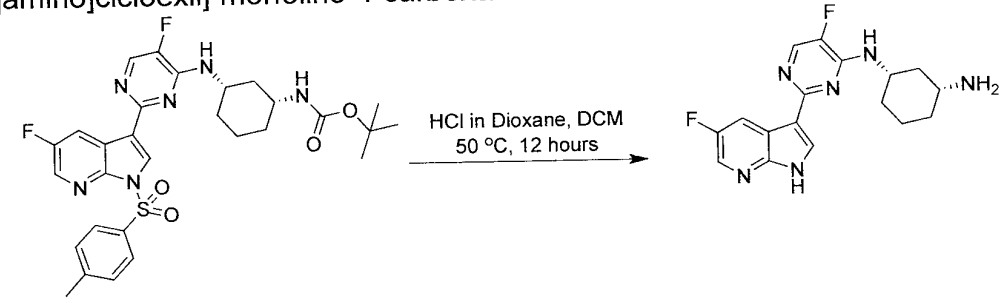
(1*S*, 3*R*)-*N*1-[5-fluor-2-[5-fluor-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]cicloexano-1,3-diamina, 44e, (2,3 g, 4,6 mmol) foi dissolvida em DMF (50 mL) e tratada com cloreto de morfolino-4-carbonila (2,1 g, 13,8 mmoles) e DIPEA (4,2 g, 5,6 mL, 32,3 mmoles). Após uma hora, a solução resultante foi diluída com água (400 mL) e agitada por mais duas horas. O precipitado resultante foi coletado através de filtragem, lavado com água (3 x

50 mL) e seco para prover o produto puro. Este material foi purificado através de cromatografia *flash* em uma coluna de 40 g usando EtOAc/DCM 20-100%, para prover 2,0 g de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-fluor-2-[5-fluor-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]cicloexil]morfolino-4-carboxamida como um sólido branco.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,53 - 8,43 (m, *J* = 11,9, 2,7 Hz, 3H), 8,22 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,32 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,05 (s, *J* = 19,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 4H), 3,27 - 3,18 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,12 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,99 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 1,83 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 1,53 - 1,11 (m, *J* = 32,3, 22,8, 10,9 Hz, 4H).

Formação de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-fluor-2-(5-fluor-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]cicloexil]morfolino-4-carboxamida (706)

N-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-fluor-2-[5-fluor-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]cicloexil]morfolino-4-carboxamida, 44f, (2,0 g, 3,2 mmol) foi suspensa em metanol (50 mL) e tratada com metóxido de sódio 25% em metanol (19,9 mL, 92,3 mmoles). Após agitar por 1 hora, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre água (100 mL) e acetato de etila (100 mL). A camada orgânica foi coletada, seca em Na_2SO_4 e concentrada para prover o produto bruto como um sólido amarelo. Este material foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica gel de 40 g, usando DCM/MeOH 1-6%. As frações purificadas foram tratadas com HCl 2N em éter e concentradas para prover 1,5 g de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-fluor-2-(5-fluor-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-morfolino-4-carboxamida como um sólido branco.

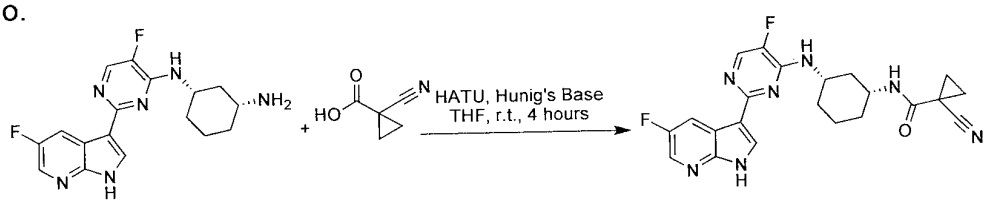


44e

Formação de (1*S*, 3*R*)-*N*1-(2-fluor-5-(5-fluor-1*H*-pirrol[2,3-

b]piridin-3-il)fenil)cicloexano-1,3-diamina (44e)

A uma solução de *terc*-butil (1*R*, 3*S*)-3-(2-fluor-5-(5-fluor-1-tosil-1*H*-pirrol-[2,3-*b*]piridin-3-il)fenilamino)cicloexilcarbamato, 44d, (0,65 g, 1,09 mmol) em cloreto de metileno (22 mL) foi adicionado cloreto de hidrogênio (2,71 mL de solução 4M em 1,4-dioxana, 10,86 mmoles). A reação foi aquecida para 50° c e agitada por 6 horas. A mistura foi esfriada para temperatura ambiente e concentrada *in vacuo,* produzindo um sólido amarelo. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (Acetato de etila 25-50% /gradiente de hexanos). As frações desejadas foram combinadas e concentradas in vacuo para produzir 350 mg de 44e como um pó amarelo.

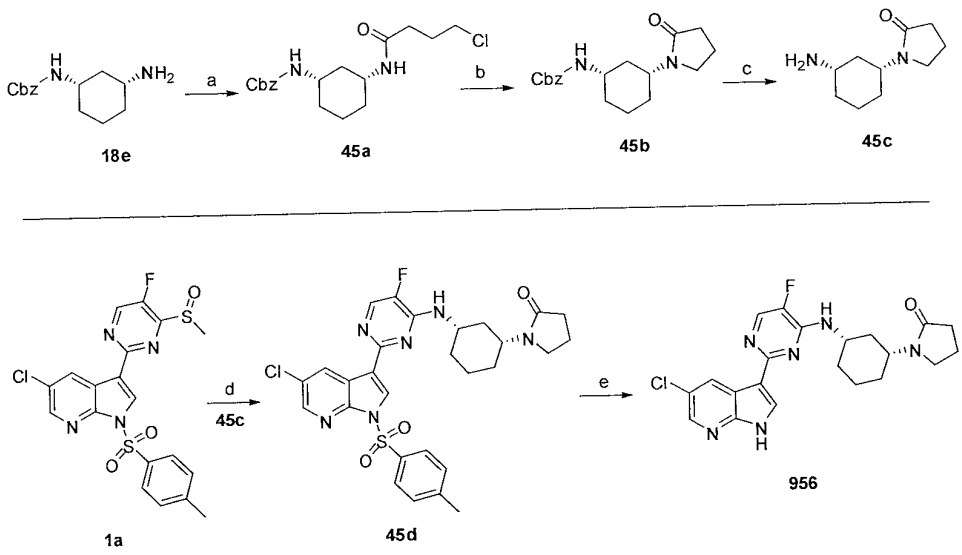


44e 871

Síntese de 1-ciano-*N*-((1*R*, 3*S*)-3-(2-fluor-5-(5-fluor-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)fenilamino)cicloexil)ciclopropanocarboxamida (871)

A uma solução de ácido 1-ciano-1-ciclopropano-carboxílico (0,058 g, 0,527 mmol) em THF em temperatura ambiente foi adicionado HATU (0,200 g, 0,527 mmol) seguido por *N,N*-diisopropiletilamina (0,334 mL, 1,91 mmol). A solução foi agitada por 10 minutos. (1*S*, 3*R*)-*N*1-(2-fluor-5-(5-fluor-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)fenil)cicloexano-1,3-diamina, 44e, (0,200 g, 0,584 mmol) foi então adicionada e a solução agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia em sílica gel (Acetato de etila 30-60%/hexanos) para dar 80 mg de 871 como um sólido esbranquiçado. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,80 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,80 (s, 1H), 2,17 - 1,94 (m, 2H), 1,90 - 1,71 (m, 2H), 1,71 - 1,06 (m, 8H).

Esquema Geral 45



(a) cloreto de 4-clorobutanoíla, Et_3N, CH_2Cl_2; (b) KOtBu, THF; (c) H_2, Pd-C, MeOH; (d) 45c, Na_2CO_3, THF-CH_3CN, 135°C; (e) 4M HCl, dioxano-CH_3CN.

Formação de benzil (1*S*, 3*R*)-3-(4-clorobutanamido)cicloexilcarbamato (45a)

A uma pasta fluida agitada de benzil *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-aminocicloexil]carbamato, 18e, (0,97 g, 3,41 mmol) em CH_2Cl_2 (34 mL), foi adicionado Et_3N (1,00 mL, 7,15 mmol), seguido por cloreto de 4-clorobutanoíla (0,40 mL, 3,58 mmol). Após agitar em temperatura ambiente, a mistura foi diluída com CH_2Cl_2, lavada com HCl 1N (2 x), NaOH 1N (2x) e salmoura. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo* para dar 1,07 g do produto desejado.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7,33 - 7,26 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 3,73 - 3,65 (m, 1H), 3,56 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,44 (dq, *J* = 3,9, 15,6 Hz, 1H), 2,33 - 2,28 (m, 2H), 2,11 - 1,97 (m, 3H), 1,90 - 1,75 (m, 3H), 1,45 - 1,28 (m, 1H) e 1,18 - 1,02 (m, 3H) ppm.

Formação de benzil (1*S*, 3*R*)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)cicloexilcarbamato (45b)

A uma pasta fluida de benzil (1*S*, 3*R*)-3-(4-clorobutanamido)cicloexilcarbamato, 45a, (0,21 g, 0,58 mmol) em THF (8,2 mL) foi adicionado *terc*-butóxido de potássio (0,08 g, 0,69 mmol) em temperatura ambiente. Após agitar em temperatura ambiente por 25 h, a mistura

foi extinta com NH_4Cl aquoso saturado e extraída com Et_2O (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas *in vacuo*. Cromatografia *flash* (SiO_2, EtOAc 0-100%-hexanos, gradiente) proveu uma fração única consistindo em produto desejado e uma pequena quantidade de material de partida (168 mg). Este material foi imediatamente submetido a condições de desproteção.

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7,33 - 7,27 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 3,95 - 3,88 (m, 1H), 3,58 - 3,38 (m, 3H), 2,38 - 2,28 (m, 2H), 2,11 - 1,76 (m, 6H), 1,63 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 1,46 - 1,34 (m, 3H) e 1,21 - 1,06 (m, 2H) ppm.

Formação de 1-((1*R*, 3*S*)-3-aminocicloexil)pirrolidin-2-ona (45c)

Uma solução desgaseificada de benzil (1*S*, 3*R*)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)cicloexilcarbamato, 45b, (0,165 g, 0,522 mmol) e Pd sobre C (10% úmido, Degussa, 0,050 g, 0,024 mmol) em MeOH (15 mL) foi posta sob atmosfera de H_2 (balão). Após 105 min, TLC (MeOH-DCM 10%) indicou consumo completo de material de partida. H_2 foi removido e a solução filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto foi azeotropado com CH_3CN (2x) para remover qualquer MeOH residual e proveu o produto desejado (96 mg): FIA ($M + H^+$) 183,27.

Formação de 1-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexil)pirrolidin-2-ona (45d)

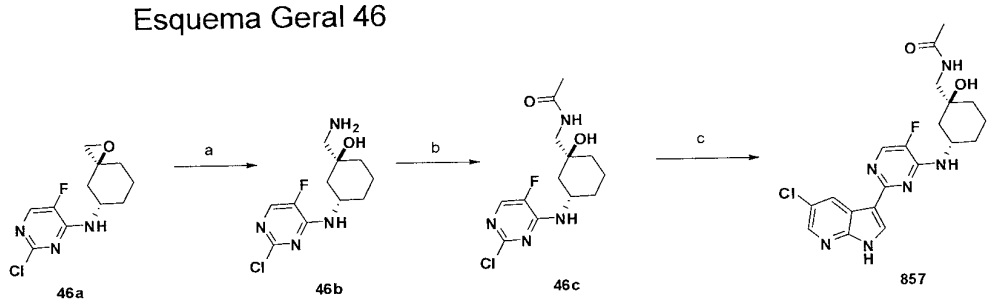
Uma mistura de 5-cloro-3-(5-fluor-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsulfonil)-pirrol[2,3-b]piridina, 1a, (0,14 g, 0,29 mmol) e 1-((1*R*, 3*S*)-3-aminocicloexil)pirrolidin-2-ona, 45c, (0,10 g, 0,53 mmol) e Na_2CO_3 (0,09 g, 0,88 mmol) recém-moído, em THF (2,25 mL) e CH_3CN (0,45 mL) e aquecida para 135°C por 30 min. A mistura foi lentamente vertida em 15 mL de HCl 1M e extraída com EtOAc (5 x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na_2SO_4 e filtradas e concentradas *in vacuo*. Cromatografia *flash* (SiO_2, MeOH 0-20%-gradient de CH_2Cl_2) proveu o produto final como um resíduo pegajoso. Trituração com CH_3CN proveu um pó esbranquiçado (105 mg) que era impuro, mas que foi usado diretamente para a etapa de desproteção final.

LC/MS R_t = 3,90 min, (M+H) 589,49.

Formação de 1-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-ilamino)cicloexil)pirrolidin-2-ona (956)

Uma mistura de 1-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexil)pirrolidin-2-ona parcialmente purificada, 45d, (0,105 g, 0,180 mmol) em CH_3CN (5mL) foi tratada com HCl (2 mL de 4 M, 8,00 mmol) em dioxana a 70°C. Depois de 2 h, a mistura foi esfriada para temperatura ambiente. Então CH_3CN foi adicionado e o sólido que precipitou foi triturado com mais CH_3CN preparativa (3 x). HPLC preparativa proveu o produto desejado como o sal de HCl (35 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,72 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,54 - 4,47 (m, 1H), 4,13 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 2H), 2,42 - 2,36 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 4H), 1,90 - 1,59 (m, 4H) e 1,53 - 1,43 (m, 1H) ppm; LC/MS RT = 3,15 min, (M+H) 429,53.

Esquema Geral 46



(a) hidróxido de amônio 30%, água, 50°C (b) Cloreto de acetila, diisopropiletilamina, diclorometano, rt. (c) 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, $Pd(PPh_3)_4$, carbonato de sódio 2M, acetonitrila, 130°C, micro-ondas

Formação de (1*S*, 3*S*)-1-(aminometil)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanol (46b)

2-Cloro-5-fluor-*N*-[(3*S*, 5*S*)-1-oxaspiro[2,5]octan-5-il]pirimidin-4-amina, 46a, (0,19 g, 0,73 mmol) foi dissolvida em água (75 mL) e tratada com hidróxido de amônio 30% (10 mL, 86,0 mmoles). A suspensão foi aquecida para 50°C por 5 h, então deixada agitar em temperatura ambiente da noite para o dia. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo, (1*S*, 3*S*)-1-(aminometil)-3-(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-

ilamino)cicloexanol, foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Formação de *N*-{[(1*S*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexil]metil}acetamida (46c)

(1*S*, 3*S*)-1-(aminometil)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanol, 46b, (0,19 g, 0,69 mmol) foi dissolvido em diclorometano (15 mL) e tratado com DIPEA (1,20 mL, 6,91 mmol) e cloreto de acetila (0,10 mL, 1,38 mmol). Depois de 5 minutos, a mistura de reação foi diluída em HCl 1N (30 mL) e a camada aquosa foi trazida para um pH básico através da adição de NaOH 1N. A suspensão resultante foi extraída com diclorometano (50 mL). A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 e concentrada *in vacuo* para prover o produto bruto, que foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 20-100%/gradiente de hexanos) para dar 195 mg of *N*-{[(1*S*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-hidroxiciclohexil]metil}acetamida como um sólido espumante branco. LCMS RT = 2,82 (M+1) 317,33.

Formação de *N*-{[(1*S*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexil]metil} acetamida (857)

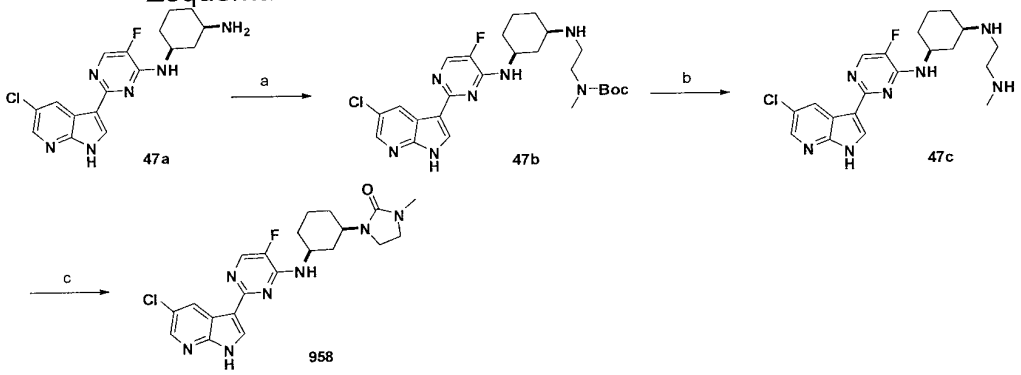
N-{[(1*S*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexil]-metil}-acetamida, 46c, (0,2 g, 0,6 mmol) foi dissolvida em acetonitrila (6 mL) e tratada com 5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina (0,5 g, 1,2 mmol) seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (0,07 g, 0,06 mmol). Carbonato de sódio aquoso 2M (3,0 mL, 6,1 mmol) foi adicionado, e o frasco foi vedado e aquecido no micro-ondas para 130°C por 30 min. A camada orgânica foi coletada e concentrada *in vacuo* para prover o produto bruto, que foi dissolvido em DMSO e purificado através de HPLC usando MeOH/H_2O 5-70% com HCl 6 mM durante 15 minutos para prover após concentração 75 mg of cloridrato de *N*-{[(1*S*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexil]metil}acetamida como um sólido cristalino esbranquiçado.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 13,02 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,81 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,16 - 2,99

(m, 2H), 2,09 - 1,73 (m, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,73 - 1,42 (m, 3H), 1,28 (dd, *J* = 27,5, 10,6 Hz, 2H);

LCMS RT = 3,47 (M+1) 433,37.

Esquema Geral 47



(a) *terc*-butil *N*-metil-N-(2-oxoetil)carbamato, diisopropiletilamina, THF/EtOH, 70°C (b) HCl/dioxana, THF/MeOH (c) bis(4-nitrofenil) carbonato, diisopropiletilamina, DMF.

Formação de *terc*-butil 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexil-amino)etil(metil)carbamato (47b)

Em um frasco contendo (1*S*, 3*R*)-*N*1-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-il)cicloexano-1,3-diamina, 47a, (0,14 g, 0,39 mmol) em THF/EtOH foram adicionados *terc*-butil *N*-metil-*N*-(2-oxoetil)carbamato (0,10 g, 0,58 mmol) e diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,77 mmol). A solução foi aquecida a 70°C por 30 min. Triacetoxiboroidreto de sódio (0,08 g, 0,39 mmol) foi adicionado. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 12 h. A solução foi filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de HPLC usando MeOH 5-70% /H_2O com HCl 6 mM para prover te produto desejado.

Formação de (1*S*, 3*R*)-*N*1-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-il)-*N*3-(2-(metilamino)etil)cicloexano-1,3-diamina (47c)

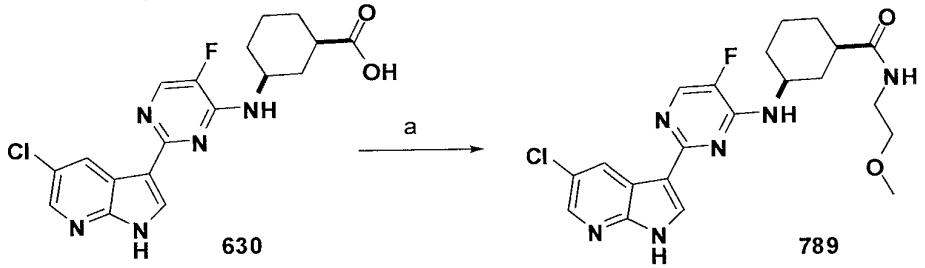
Em um frasco contendo *terc*-butil 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexilamino)etil(metil)carbamato, 47b, (0,02 g, 0,04 mmol) em mistura de diclorometano/MeOH foi adicionado HCl em dioxana (3,86 mL de

solução 4M, 15,44 mmoles). A solução foi agitada em temperatura ambiente por 12 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e usado sem purificação adicional.

Formação de 1-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexil)-3-metilimidazolidin-2-ona (958)

Em um frasco contendo (1*S*, 3*R*)-*N*1-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-il)-*N*3-(2-(metilamino)etil)cicloexano-1,3-diamina, 47c, (0,020 g, 0,048 mmol) em DMF foram adicionados diisopropiletilamina (0,025 mL, 0,144 mmol) e bis(4-nitrofenil) carbonato (0,016 g, 0,053 mmol). A temperatura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 h. O resíduo resultante foi purificado através de HPLC usando MeOH 5-70%/H_2O com HCl 6 mM para prover o produto desejado.

Esquema Geral 48

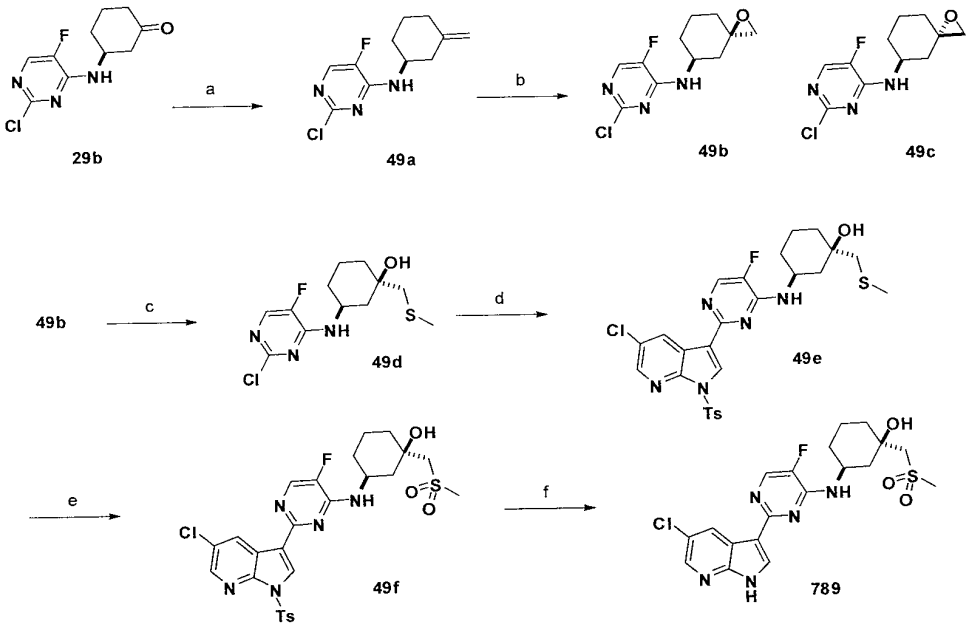


(a) 2-Metoxietanamina, HATU, DIEA, CH_3CN, DMF

Formação de (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-*N*-(2-metoxietil)cicloexanocarboxamida (789)

Ácido (1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-il]amino]cicloexanocarboxílico (sal de HCl)(0,05 g, 0,12 mmol), HATU (0,09 g, 0,24 mmol), diisopropiletilamina (0,06 g, 0,47mmol) e 2-metoxietanamina (0,04 g, 0,47 mmol) foram agitados juntos em 1 ml cada de DMF e CH_3CN em temperatura ambiente da noite para o dia. Todos os voláteis foram removidos com uma corrente de nitrogênio e calor. O resíduo foi dissolvido em metanol e purificação com HPLC preparatória de fase com 10-90% de MeOH/água (modificador de HCl) deu o produto desejado como o sal de HCl.

Esquema Geral 49



(a) Brometo de metil(trifenil)fosfônio, (bis(trimetilsilil)amino)lítio, THF (b) ácido 3-cloroperoxibenzoico, MeOH, H_2O. (c) metilsulfanilsódio, THF (d) 5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina, Na_2CO_3, tetracis trifenilfosfinopaládio(0), CH_3CN (e) ácido 3-cloroperoxibenzoico, CH_2Cl_2 (f) NaOMe, MeOH.

Formação de (*S*)-2-cloro-5-fluor-*N*-(3-metilenecicloexil)pirimidin-4-amina (49a)

A uma suspensão de brometo de metil(trifenil)fosfônio (0,86 g, 2,40 mmol) em THF (100 mL) em um frasco seco com chama foi adicionado (bis(trimetilsilil)amino)lítio (2,40 mL de solução 1M, 2,40 mmol) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi deixada agitar em temperatura ambiente por 1 hr. Uma solução de (*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanona, 29b, (0,48 g, 2,00 mmol) em 20 mL de THF foi adicionada. A reação foi deixada agitar tem temperatura ambiente por 2 hrs. A mistura foi extinta vertendo em salmoura e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas foram separadas e a orgânica foi seca em $MgSO_4$, filtrada e evaporada até secagem. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 0-100%/gradiente de hexanos) para dar 270 mg do produto desejado: LCMS RT: 3,83 min, (M+1): 242,2.

Formação de 2-cloro-5-fluor-*N*-((3*R*, 5*S*)-1-oxaspiro[2,5]octan-5-il)pirimidin-4-amina (49b, 49c)

Ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,40 g, 1,79 mmol) foi adicionado a uma solução de (*S*)-2-cloro-5-fluor-*N*-(3-metilenecicloexil)pirimidin-4-amina, 49a, (0,27 g, 1,12 mmol) em água (0,6 mL) e MeOH (1,5 mL) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi deixada agitar em temperatura ambiente por 1 hr. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A fase orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada e evaporada até secagem. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 0-100% /gradiente de hexanos) que deu ambos os diastereômeros, 49b e 49c. O ponto superior isolado (menos polar), 49b, foi levado adiante. LCMS RT = 3,21 (M+1) 258,2.

Formação de (1*R*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-(metil-tiometil)cicloexanol (49d)

2-cloro-5-fluor-*N*-((3*R*, 5*S*)-1-oxaspiro[2,5]octan-5-il)pirimidin-4-amina, 49b, (0,10 g, 0,38 mmol) foi dissolvida em THF (2 mL). Metilsulfanilsódio (0,08 g, 1,15 mmol) foi adicionado à reação e a mistura foi deixada agitar em temperatura ambiente por 3 h. Uma porção adicional de 36 g de metisulfanilsódio em THF (2 mL) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. Após LCMS mostrar que o material de partida estava ainda presente, a reação foi aquecida para 50°C e agitada por 1 h. A reação foi extinta com água e diluída com EtOAc. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca ($MgSO_4$), filtrada e evaporada até secagem. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (Etoac 0-100%/gradiente de hexanos). O produto (contaminado com pequena quantidade de material de partida) foi levado para a etapa seguinte sem purificação adicional. LCMS RT = 3,56 (M+1) 306,2.

Formação de (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-(metiltiometil)cicloexanol (49e)

A uma solução de (1*R*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-(metiltiometil)cicloexanol, 49d, (0,09 g, 0,28 mmol) em CH_3CN (4 mL) foi adicionada 5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina (0,14 g, 0,33 mmol) seguido por Na_2CO_3 aquoso

(0,42 mL de solução 2M, 0,83 mmol). A reação foi desgaseificada com nitrogênio por 15 min e tetracis trifenilfosfinopaládio(0) (0,02 g, 0,01 mmol) foi adicionado. A reação foi aquecida para 140°C através de irradiação de micro-ondas por 20 minutos. A mistura foi esfriada para temperatura ambiente e foi diluída com água/EtOAc. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca over $MgSO_4$, filtrada e evaporada até secagem. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 0-100% / gradiente de hexanos).

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,76 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,30 (t, *J* = 26,7 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,95 - 7,45 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,32 - 3,84 (m, 1H), 2,70 (d, *J* = 19,5 Hz, 2H), 2,36 (s, 2H), 2,14 (s, 1H), 2,13 (s, 1H), 2,14 - 1,94 (m, 2H), 2,14 - 1,59 (m, 6H), 1,48 - 0,83 (m, 3H).

Formação de (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-(metilsulfonilmetil)cicloexanol (49f)

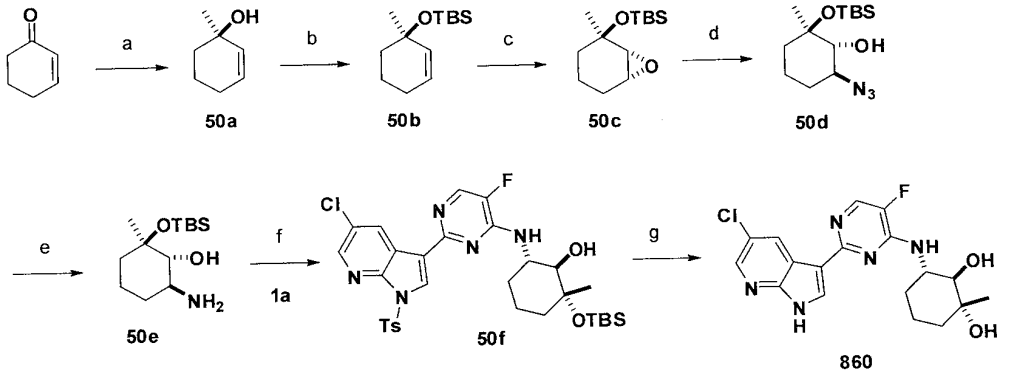
A uma solução fria (0°C) de (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-(metiltiometil)cicloexanol, 49e, (0,044 g, 0,077 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) foi adicionado ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,034 g, 0,155 mmol). Após agitar por 1 hora a 0°C, a mistura foi diluída com água e CH_2Cl_2. As camadas foram separadas e a orgânica foi lavada com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada, seca em $MgSO_4$, filtrada e evaporada até secagem. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 0-100%/ gradiente de hexanos). LCMS RT = 4,20 (M+1) 608,3.

Formação de (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-(metilsulfonilmetil)cicloexanol (886)

A uma solução de (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-(metilsulfonilmetil)cicloexanol, 49f, (0,045 g, 0,074 mmol) em MeOH (2 mL) foi adicionado NaOMe (2 mL de 25 % p/v, 9,255 mmol). A mistura de reação foi deixada agitar em temperatura ambiente por 5 minutos, após o que uma mistura foi extinta com a adição de solução de NH_4Cl aquosa saturada e então diluída com EtOA. As camadas

foram separadas e a orgânica foi lavada com salmoura, seca em $MgSO_4$, filtrada e evaporada até secagem. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (MeOH 0-10% / gradiente de CH_2Cl_2).

Esquema Geral 50



(a) $AlMe_3$, $[Rh_2(cod)_2Cl_2]$, (S)-BINAP, THF, 0°C (b) TBSCl, imidazol, DMAP, DMF (c) ácido 3-cloroperoxibenzoico, CH_2Cl_2 (d) azida de sódio, NH_4Cl, MeOH, H_2O (e) H_2, Pd-C (10%), EtOAc (f) 5-cloro-3-(5-fluor-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, $^iPr_2NEt$, micro-ondas, 70°C (g) TBAF, THF

Formação de (*R*)-1-metilcicloex-2-enol (50a)

Em um frasco de fundo redondo seco com chama de 1000 mL, uma mistura de (*S*)-BINAP (6,2 g, 10,0 mmol) e $Rh_2(cod)_2Cl_2$ (2,1 g, 4,2 mmol) em THF anidro (350 mL) foi agitada sob nitrogênio por 30 minutos em temperatura ambiente. A mistura de reação vermelha homogênea foi então esfriada para 0° C e cicloex-2-em-1-ona (16,0 g, 166,4 mmoles) foi adicionada seguido pela adição em gotas de trimetilalumínio puro (12,4 g, 16,5 mL, 166,4 mmoles). A mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente por 30 min e então agitada por 1 hora. A reação foi monitorada através de NMR e uma alíquota processada indicou conversão completa em álcool terciário.

Quando a reação estava completa, sua temperatura diminuiu para 0° C e extinta cuidadosamente com solução de NH_4Cl aquosa saturada (500 mL). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi lavada mais com éter (5 x 100 mL) e as orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas em uma almofada de celite e concentradas *in vacuo* para um óleo

bruto amarelo-amarronzado. Destilação a vácuo (38°C a 0,5-1 mm Hg) proveu 13,9 g (72%) de óleo colorido âmbar claro.

Formação de (*R*)-*terc*-butildimetil(1-metilciclohex-2-eniloxi)silano (50b)

A uma solução de (*R*)-1-metilcicloex-2-enol, 50a, (1,00 g, 8,91 mmol) em DMF seco em temperatura ambiente foram adicionados 4*H*-imidazol (1,82 g, 26,74 mmol), *terc*-butildimetilclorosilano (2,02 g, 13,33 mmol) e uma quantidade catalítica de 4-dimetilaminopiridina (0,11 g, 0,89 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. Ela foi então diluída com éter, lavada consecutivamente com água, ácido cítrico e água. A fase orgânica foi seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada *in vacuo*. O óleo bruto incolor 1,98 g foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

Formação de *terc*-butildimetil((1*R*, 2*R*, 6*R*)-2-metil-7-oxabiciclo[4,1,0]heptan-2-iloxi)silano (50c)

Ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (2,47 g, 11,00 mmol) foi adicionado em uma porção a uma solução agitada de (*R*)-*terc*-butildimetil(1-metilcicloex-2-eniloxi)silano, 50b, (1,98 g, 8,87 mmol) e hidrogeno carbonato de sódio em 30 mL de diclorometano seco em temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada por 20 horas. Então, solução de sulfito de sódio 25% (30 mL) foi adicionada e a mistura resultante bifásica foi agitada por 15 minutos. As 2 camadas foram separadas e a cada aquosa foi extraída com diclorometano (2x20 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com $NaHCO_3$ aquoso saturado, secas (Na_2SO_4) e concentradas *in vacuo*. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 0-10% -gradiente de hexanos) para prover 647 mg de composto 50c.

Formação de (1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-azido-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-metilciclo-hexan-2-ol (50d)

A uma solução agitada de *terc*-butil-dimetil-[[(1*R*, 5*R*, 6*R*)-5-metil-7-oxabiciclo[4,1,0]heptan-5-il]oxi] silano, 50c, (0,05 g, 2,15 mmol) em metanol(5 mL) e H_2O(0,6 mL) foi adicionado NH_4Cl (0,23 g, 0,15 mL, 4,30 mmol), seguido por adição em porções de azida de sódio (0,42 g, 1,26 mL,

6,45 mmol). A mistura de reação resultante foi aquecida para 60°C, agitada por 12 h, ponto onde análise de TLC revelou traços do material de partida. A mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente, extinta com H_2O (2 mL), concentrada sob pressão reduzida para remover metanol, extraída com acetato de etila (3 x 15 mL), lavada com salmoura (10 mL), seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (éter de etila 2,5-10% em gradiente de hexanos) para dar 254 mg def (1*R*, 2*S*, 6*R*)-2-azido-6-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-cicloexanol, 50d, como um óleo transparente.

Formação de (1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-amino-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-metilcicloexan-2-ol (50e)

Uma solução de azida, 50d, (0,25 g; 0,89 mmol) em 20 mL de acetato de etila foi hidrogenada com paládio Degussa (20% em mol) sob atmosfera de hidrogênio da noite para o dia. A mistura de reação foi filtrada em celite e a celite foi eluída com 2 x 10 mL de EtOAc. O filtrado foi concentrado *in vacuo* para dar 230 mg de um óleo que foi usado diretamente para próxima etapa sem purificação adicional.

Formação de (1*R*, 2*R*, 6*S*)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-6-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-2-metilcicloexanol (50f)

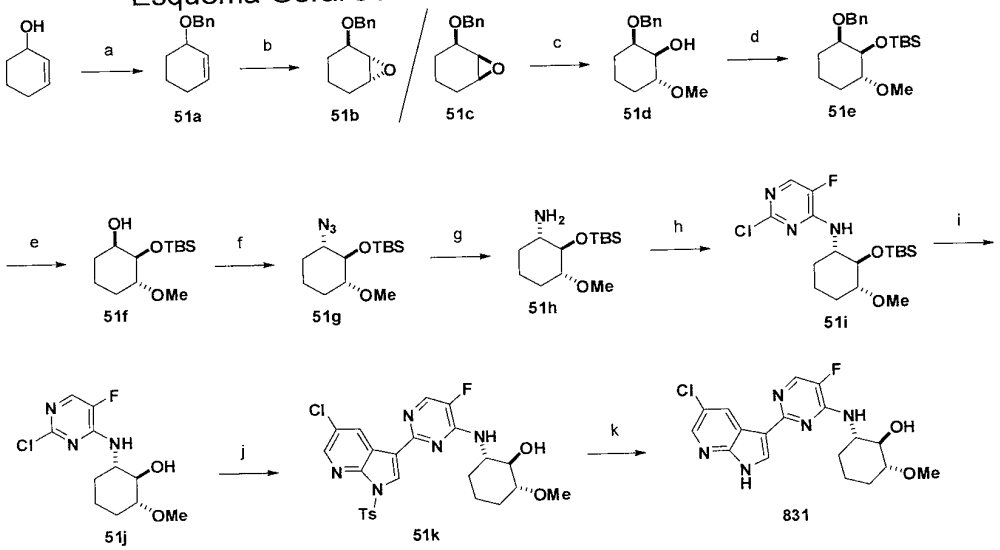
A uma suspensão agitada de (1*R*, 2*R*, 6*S*)-6-amino-2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-2-metil-cicloexanol, 50e, (0,16 g, 0,62 mmol) em THF (8 mL) em um recipiente de tubo vedado de micro-ondas foi adicionada 5-cloro-3-(5-fluor-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, 1a, (0,29 g, 0,63 mmol) seguido por *N*-etil-*N*-isopropil-propan-2-amina (0,13 mL, 0,74 mmol). A mistura de reação resultante foi tampada e aquecida para 70°C, agitada por 14 h. A mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente, água adicionada (2 mL), concentrada sob pressão reduzida para remover THF. O produto bruto foi diluído com acetato de etila (25 mL), material insolúvel (sulfona 1a) foi removido através de filtragem. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (2 x 5 mL), seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado através

de tampão de sílica gel usando acetato de etila 10-30% em hexanos para eluente para dar 350 mg de (1*R*, 2*R*, 6*S*)-2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-6-[[2-metil[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-piridin-4-il]amino]cicloexanol (50f).

Formação de (1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-ilamino)-1-metilcicloexano-1,2-diol (860)

A uma solução agitada de (1*R*, 2*R*, 6*S*)-2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-6-[[2-metil[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-piridin-4-il]amino]cicloexanol, 50f, (0,11 g; 0,16 mmol) em THF (2 mL) em temperatura ambiente foi adicionado fluoreto de tetrabutilamônio (1,5 equivalente) e a mistura de reação agitada por 1,5 h, ponto onde análise de HPLC não revelou nenhum material de partida, mas o produto destosilado foi observado com pequena destilação. Um equivalente adicional de TBAF foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. A mistura de reação foi suspensa em acetato de etila (10 mL), lavada com H_2O (2 x 4 mL), solução de NH_4Cl aquosa saturada (2 mL) e salmoura (2 mL). A fase orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo* para prover 139 mg bruto. O resíduo bruto foi purificado através de HPLC de fase reversa (MeOH 5-95%/água com tampão de HCl durante 15 min) para dar 15 mg de produto desejado, 860, LCMS M+1 = 392,34.

Esquema Geral 51



(a) NaH, BnBr, THF, 60°C (b) ácido 3-cloroperoxibenzoico,

CH_2Cl_2, 0°C (c) H_2SO_4, MeOH (d) TBSCl, imidazol, DMAP, DMF (e) H_2, Pd-C (10%), EtOAc (f) trifenilfosfina, diisopropilazadicarboxilato, difenilfosforil azida, THF (g) H_2, Pd-C (10%), EtOAc (h) 2,4-dicloro-5-fluorpirimidina, K_2CO_3, CH_3CN/IPA (i) TsOH, MeOH (j) 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, Na_2CO_3 aq, CH_3CN, micro-ondas, 120°C (k) LiOH, H_2O/THF, micro-ondas, 120°C.

Formação de ((cicloex-2-eniloxi)metil)benzeno (51a)

Uma solução de cicloex-2-en-1-ol (10,0 g, 101,9 mmol) em THF anidro (100 mL) foi adicionada a uma suspensão agitada contendo hidreto de sódio (8,0 g, 199,7 mmoles) (dispersão 60% em óleo) e brometo de benzila em THF anidro (250 mL) mantida a 50°C. A solução resultante foi agitada a 55-60°C por 18 h. Após esfriar para temperatura ambiente, água foi adicionada para extinguir a reação e a mistura foi diluída com éter (500 mL). A fase orgânica foi separada, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada *in vacuo* para um óleo que foi submetido à filtragem em tampão de sílica para prover 16,1 g de produto desejado 51a que foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

Formação de racemic *cis* e *trans*-1-benziloxi)-7-oxabiciclo[4,1,0]heptano (51b e 51c)

Uma solução de benzil éter 51a (16,10 g, 0,89 mol) em 500 mL de CH_2Cl_2 a 0°C foi tratada com m-CPBA 77% (21,08 g; 0,09 mol) em porções. A mistura de reação foi agitada a 0° C por 2 h, então em temperatura ambiente por 12 h. Quando a reação estava completa, ela foi extinta com tiossulfato de sódio (100 mL) e a fase orgânica foi lavada mais com outros 100 mL de tiossulfato de sódio, seguido por solução de $NaHCO_3$ aquosa, NaOH 5% (200 mL) e finalmente água. A fase orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo* para dar um óleo que foi purificado através de cromatografia de sílica gel (Et_2 O5% a 20%/ hexanos) para dar 11,44 g de *trans*-epóxido 51b e 3,95 g de *cis*-epóxido 51c foram isoladosd (razão 66:34).

Formação de 1-benziloxi-3-metoxicicloexan-2-ol racêmico (51d)

Uma solução de *cis*-1-benziloxi)-7-oxabiciclo[4,1,0]heptano, 51c, (2,0 g; 9,8 mmol) ácido sulfúrico 0,2N (9,8 mmoles) em 30 mL de metanol

anidro foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A reação foi diluída com água e extraída com éter. A fase orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo* para dar 2,31 g de um óleo que foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

Formação de [1-benziloxi-3-metoxi-2-cicloexanoxi]*terc*-butil-dimetilsilano racêmico (51e)

A uma solução de 1-benziloxi-3-metoxi-cicloexan-2-ol, 51d, (2,31 g, 9,78 mmol), *terc*-butil-clorodimetil-silano (2,21 g, 2,73 mL, 14,66 mmol) em DMF 20 seco em temperatura ambiente foram adicionados 4H-imidazol (1,997 g, 29,33 mmol) e a quantidade catalítica de 4-dimetilaminopiridina (0,12 g, 0,98 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. Ela foi então diluída com éter, lavada com água, solução de ácido cítrico aquosa saturada e água novamente. A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada *in vacuo*. O óleo bruto incolor foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

Formação de [1-Hidroxi-3-metoxi-2-cicloexanoxi]*terc*-butil-dimetilsilano racêmico (51f)

Uma solução de [1-benziloxi-3-metoxi-2-cicloexanoxi]*terc*-butil-dimetilsilano racêmico, 51e, (3,4 g, 9,7 mmol) foi dissolvida em acetato de etila (50 mL) e hidrogenada sob 310,26 kPa (45 PSI) de hidrogênio com Pd-C 10% por 1 h. A mistura de reação foi filtrada em um filtro de náilon/fibra de vidro para prover, após concentração *in vacuo*, 2,72 g de produto desejado 51f. Este material foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

Formação de [1-Azido-3-metoxi-2-cicloexanoxi]*terc*-butil-dimetilsilano racêmico (51g)

A uma solução de [1-Hidroxi-3-metoxi-2-cicloexanoxi]*terc*-butil-dimetilsilano racêmico, 51f, (2,5 g; 9,6 mmol) em 60 mL de THF seco em temperatura ambiente foram adicionadas trifenilfosfina (5,0 g; 19,2 mmol), DIAD (3,9 g; 19,2 mmol) e difenilfosforil azida (5,3 g; 19,2 mmol) e a temperatura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 60h. O solvente foi concentrado *in vacuo* e o óleo resultante foi purificado através de croma-

tografia de sílica gel (Et_2O 10%-Hexano para gradiente de éter) para dar 2,57 g do produto desejado 51g.

Formação de [1-Amino-3-metoxi-2-cicloexanoxi]*terc*-butil-dimetilsilano racêmico (51h)

Uma solução de [1-Azido-3-metoxi-2-cicloexanoxi]*terc*-butil-dimetilsilano racêmico, 51g, (2,57 g; 6,3 mmol) em 20 mL de acetato de etila foi hidrogenada com Pd-C (10%) (5% em mol; Degussa) a 310,26 kPa (45 PSI) em um aparelho de hidrogenação Parr por 1 h. A mistura de reação foi filtrada em um filtro de náilon e fibra de vidro e concentrada *in vacuo* para prover 2,32 g do produto desejado 51h como um sólido branco.

Formação de *N*-((1-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-metoxicicloexil)-2-cloro-5-fluorpirimidin-4-amina racêmica (51i)

Em um frasco foi posto [1-Amino-3-metoxi-2-cicloexanoxi]*terc*-butil-dimetilsilano racêmico, 51h, (2,32 g; 6,26 mmol). A isto foram adicionados MeCN eIPA (1,5:1 v/v) para um volume total de 125 mL. À solução foi adicionado carbonato de dipotássio (4,32 g, 31,30 mmoles) e a mistura foi deixada agitar por 30 minutos em temperatura ambiente (para remover qualquer água que possa estar presente). A esta mistura foi adicionada 2,4-dicloro-5-fluor-pirimidina (3,14 g, 18,78 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 60 h. A reação foi filtrada através de celite e concentrada *in vacuo*. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (Éter 20-100%/gradiente de hexanos) para dar 2,27g de composto racemato puro 51i.

Formação de (1*R*, 2*S*, 6*R*)-2-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-6-metoxi-cicloexanol (51j)

A uma solução de composto *N*-((1-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-metoxicicloexil)-2-cloro-5-fluorpirimidin-4-amina racêmico, 51i, (1,96 g, 5,03 mmol) em 30 mL de MeOH foi adicionado p-TsOH (1,73 g; 10,06 mmol). A temperatura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3h e então foi concentrada até secagem. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (125 mL) e lavado com carbonato de potássio aquoso 1M (2 x 50 mL), então salmoura. A fase orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada *in vacuo* para dar,

após separação de enantiômeros SFC (EtOH 50%- CO_2 50%; 10 mL/min; 100 bar), 635 mg de álcool quiral de 51j como um sólido branco.

Formação de (1*R*, 2*S*, 6*R*)-2-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-6-metoxicicloexanol (51k)

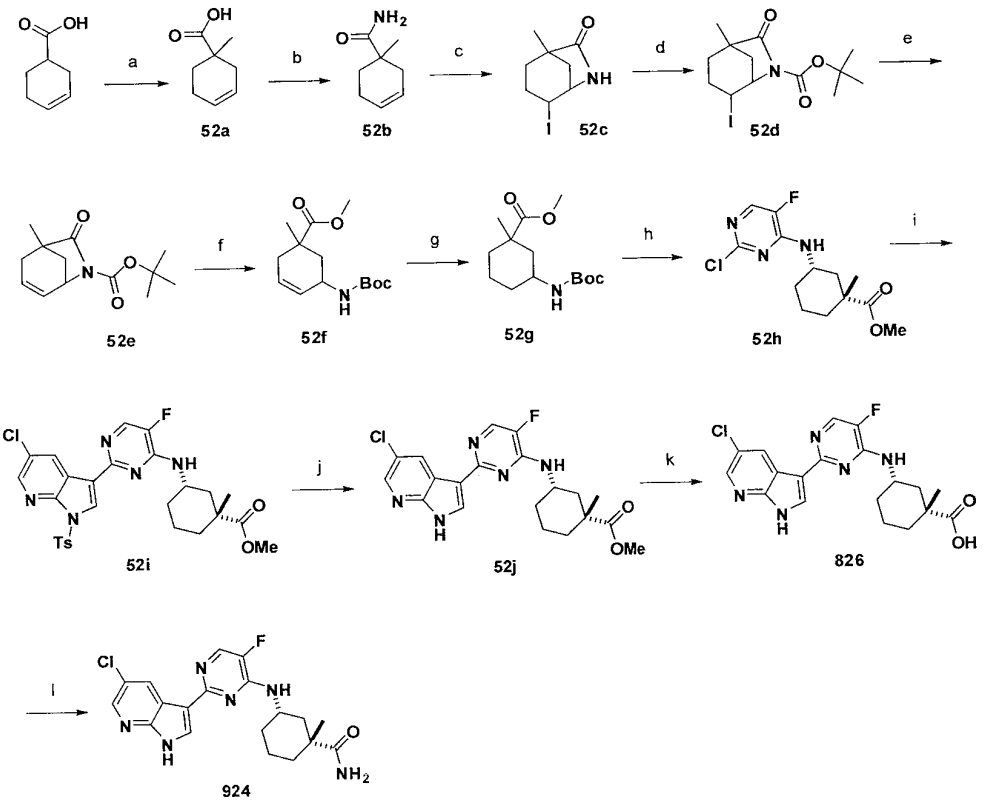
Em um tubo de micro-ondas foi posta 5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina (0,10 g, 0,23 mmol). A isto foi adicionada acetonitrila (0,61 mL) e a solução foi desoxigenada com nitrogênio. À reação foi adicionado (1*R*, 2*S*, 6*R*)-2-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-6-metoxi-cicloexanol, 51j, (0,04 g, 0,14 mmol) e catalisador de paládio (24 mg), então carbonato de sódio aquoso (0,21 mL de solução 2M, 0,41 mmol). A reação foi vedada e aquecida para 120°C no reator de micro-ondas por 15 min. A reação foi diluída com acetato de etila (40 mL), filtrada através de florisila e concentrada *in vacuo* para dar bruto como um sólido verde. Isto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 20-75%/gradiente de hexanos). Produto resultante usado diretamente na etapa seguinte.

LCMS (M+1) = 546,35.

Formação de (1*R*, 2*S*, 6*R*)-2-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-6-metoxicicloexanol (831)

Em um frasco de micro-ondas foi posto azaindol 51k (0,050 g; 0,092 mmol). A isto foram adicionados 3 mL de THF e 0,9 mL de LiOH 0,8 M. O frasco foi vedado e aquecido para 120° c por 15 minutos no micro-ondas. Quando a reação estava completa, ela foi neutralizada com 9 equivalentes de HCl 1N (0,704 mL), então solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada foi adicionada e a fase orgânica foi separada e carregada em sílica gel para purificação e eluída com MeOH 2% para gradiente 12% durante 10 minutos (coluna de 4 g) para prover 34,5 mg (91%) de produto desejado 831.

Esquema Geral 52



(a) LDA, iodometano, THF, -78°C (b) $SOCl_2$, DMF, CH_2Cl_2, refluxo, então NH_4OH (c) TMSOTf, iodo, Et_3N, pentano, CH_2Cl_2 (d) Boc_2O, DMAP, CH_2Cl_2 (e) 1,8-Diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, tolueno, refluxo (f) Cs_2CO_3, MeOH (g) H_2, Pd-C (5%), MeOH, 2 dias (h) HCl, MeOH; 2,4-dicloro-5-fluorpirimidina, $^iPr_2NEt$, DMF; separação quiral SFC (i) 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, $Pd(Ph_3P)_4$, Na_2CO_3, THF/H_2O, refluxo (j) NaH, MeOH (k) LiOH, H_2O/MeOH (l) hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-[bis(dimetilamino)metileno]oxônio, $^iPr_2Net$, THF, NH_4Cl.

Formação de ácido 1-metilcicloex-3-eno-1-carboxílico (52a)

N-isopropilpropan-2-amina (50,1 g, 69,5 mL, 495,5 mmol) foi dissolvida em 50 mL de THF. À solução foi adicionado n-butillítio (174,4 mL de solução 2,5M em hexanos, 436,0 mmol) a -78°C. A solução resultante foi agitada por 30 minutos a -78°C. À reação foi adicionado ácido cicloex-3-eno1-carboxílico (25,0 g, 198,2 mmoles) e a reação foi deixada aquecer para 60°C por 2 h. A reação foi esfriada para temperatura ambiente e iodometano (29,5 g, 13,0 mL, 208,1 mmol) foi adicionado e a reação foi deixada agitar da

noite para o dia e então extinta com HCl 1N até que o pH <4. O produto bruto foi extraído em CH_2Cl_2 e água. A fase orgânica foi concentrada *in vacuo* para um óleo amarelo (27 g) e usada sem purificação adicional.

MS/RT: 141,09 (M+H)/1,65.

Formação de 1-metilcicloex-3-eno-1-carboxamida (52b)

A uma solução de ácido 1-metilcicloex-3-eno-1-carboxílico, 52a, (54,0 g, 385,2 mmol) dissolvida em CH_2Cl_2 (200 mL) foram adicionados cloreto de tionila (56,2 mL, 770,4 mmol) e 1 mL de DMF. A reação foi aquecida para refluxo por 3 h, então esfriada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi redissolvido em 200 mL de CH_2Cl_2. À reação foi adicionado hidróxido de amônio (148,2 mL de solução 13M, 1,9 mol) lentamente. A reação foi agitada da noite para o dia. A reação foi extraída em CH_2Cl_2 e água. A fase orgânica foi concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia de sílica gel *flash* (EtOAc), dando 25 g de 1-metilcicloex-3-eno-1-carboxamida.

MS/RT: 139,96 (M+H)/2,66.

Formação de 4-iodo-1-metil-6-azabiciclo[3,2,1]octan-7-ona (52c)

Uma solução de 1-metilcicloex-3-eno-1-carboxamida, 52b, (5,0 g, 35,9 mmol) dissolvida em 100 mL de pentano e CH_2Cl_2 foi esfriada para 0°C e tratada com trietilamina (11,0 mL, 79,0 mmol) e trimetilsilil-triflato (14,3 mL, 79,0 mmol) sequencialmente. A mistura resultante foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente. A camada inferior foi removida através de pipeta. A camada de pentano superior foi concentrada *in vacuo* e o resíduo resultante foi dissolvido em THF (100 mL). À reação agitada foi adicionado iodo (20,1 g, 79,02 mmoles) e a reação foi deixada agitar da noite para o dia em temperatura ambiente. Após extinguir com Na_2SO_3 e $NaHCO_3$, a reação foi dividida entre CH_2Cl_2 e água. As camadas orgânicas foram combinadas, secas em Na_2SO_4, concentradas *in vacuo* para um óleo amarelo escuro (9,5 g) que foi usado sem purificação adicional.

MS/RT: 266,06(M+H)/2,39

Formação de *tert* butil 4-iodo-1-metil-7-oxo-6-azabiciclo[3,2,1]octano-6-carboxilato (52d)

A uma solução de 4-iodo-1-metil-6-azabiciclo[3,2,1]octan-7-ona,

52c, (9,5 g, 35,8 mmol) em CH_2Cl_2 (100 mL) foram adicionados DMAP (0,2 g, 1,8 mmol), trietilamina (15,0 mL, 107,5 mmol) e *terc*-butoxicarbonil *terc*-butil carbonato (7,8 g, 35,8 mmol). A reação foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. O produto foi extraído em CH_2Cl_2 e água. A camada orgânica foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado através de cromatografia de sílica gel (4:1 Hexanos:EtOAc), dando 7,6 g.

MS/RT: 366,06 (M+H)/3,95.

Formação de *tert* butil 4-iodo-1-metil-7-oxo-6-azabiciclo[3,2,1]oct-3-eno-6-carboxilato (52e).

A uma solução de *terc*-butil 4-iodo-1-metil-7-oxo-6-azabiciclo[3,2,1]octano-6-carboxilato, 52d, (7,6 g, 20,8 mmol) em 100 mL de tolueno foi adicionado 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (6,2 mL, 41,6 mmol). A reação foi aquecida para refluxo e agitada da noite para o dia. A reação foi concentrada *in vacuo* e o resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (4:1 Hexanos:EtOAc), dando 4,9 g do produto desejado, 52e.

MS/RT: 238,14 (M+H)/3,33.

Formação de metil 5-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-metilcicloex-3-enocarboxilato (52f)

A uma solução de *terc*-butil 1-metil-7-oxo-6-azabiciclo[3,2,1]oct-3-eno-6-carboxilato, 52e, (4,93 g, 20,78 mmol) em MeOH (100 mL) foi adicionado carbonato de césio (13,54 g, 41,56 mmol). A reação foi agitada da noite para o dia e então concentrada a vácuo. Os sais de césio foram precipitados com Et_2O e filtrados. O filtrado de éter foi evaporado até dar 5,5 g de um óleo amarelo que foi usado sem purificação adicional.

MS/RT: 270,17 (M+H)/3,64.

Formação de metil 5-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-metilcicloexanocarboxilato (52g)

Metil 5-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-metilcicloex-3-enocarboxilato, 52f, (5,59 g, 20,75 mmol) foi dissolvido em 100 mL de MeOH. À solução agitada foi adicionado paládio sobre carbono 5% (1,11 g, 10,38 mmoles) e a reação foi agitada sob um balão de hidrogênio por 2 dias.

A reação foi filtrada em celite e o filtrado foi concentrado *in vacuo* e usado sem purificação adicional.

MS/RT: 272,24(M+H)/3,62.

Isolamento de (1*R*, 3*S*)-metil 3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-metil-cicloexanocarboxilato (52h).

Uma solução agitada de metil 5-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-metilcicloexanocarboxilato, 52g, (5,63 g, 20,75 mmol) em MeOH (20 mL) foi tratada com gás de HCl por 10 minutos. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 h, então concentrada até secar e redissolvida em THF (50 mL).

À mistura de reação foram adicionados $^{i}Pr_2NEt$ (10,84 mL, 62,25 mmol) e 2, 4-dicloro-5-fluor-pirimidina (5,20 g, 31,12 mmol) sequencialmente. A reação foi agitada em refluxo da noite para o dia, concentrada *in vacuo* e o resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (Hexano:EtOAc 1:1), dando 2,2 g do produto racémico como um óleo amarelo. 300 mg do metil 3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-metilcicloexanocarboxilato racêmico foram submetidos à separação quiral SFC, dando 100 mg do produto desejado, 52h, como um óleo amarelo.

MS/RT: 302,16 (M+H)/3,68.

Formação de (1*R*, 3*S*)-metil 3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-metilcicloexanocarboxilato (52i).

Em um frasco de fundo redondo de 25 mL foram combinados (1*R*, 3*S*)-metil 3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-metilcicloexanocarboxilato, 52h, (0,061 g, 0,202 mmol), 5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirrol[2,3-b]piridina (0,096 g, 0,222 mmol), carbonato de dissódio (0,064 g, 0,607 mmol) em 5 mL de THF e 1 mL de água. A mistura de reação foi desgaseificada através de uma corrente de nitrogênio. À reação foi adicionado tetracis trifenil fosfino paládio (0) (0,021 g, 0,202 mmol) e a reação foi agitada em refluxo da noite para o dia. A reação foi concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia de sílica gel (4:1 Hexanos:EtOAc), dando 85 mg de produto desejado, 52i.

MS/RT: 572,33 (M+H)/6,27.

Formação de (1*R*, 3*S*)-metil 3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-metilcicloexanocarboxilato (52j)

A uma solução agitada de (1*R*, 3*S*)-metil 3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-metilcicloexanocarboxilato, 52i, (0,085 g, 0,149 mmol) em 10 mL de MeOH foi adicionado NaH (0,004 g, 0,178 mmol) em temperatura ambiente. A suspensão resultante foi agitada por 2 horas, extinta com NH_4Cl sólido. A mistura foi concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia em sílica gel (Hexano:EtOAc 3:1), dando 55 mg do produto desejado, 52j.

MS/RT: 418,32 (M+H)/3,30.

Ácido (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-metilcicloexanocarboxílico (826)

A uma solução de (1*R*, 3*S*)-metil 3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-metilcicloexanocarboxilato, 52j, (0,035 g, 0,083 mmol) dissolvida em MeOH (5 mL) e água (1 mL) foi adicionado LiOH (0,004 g, 0,168 mmol). A reação foi deixada agitar por 2 dias em temperatura ambiente e então concentrada até secagem. O resíduo foi lavado com etanol. As lavagens de etanol combinadas foram concentradas *in vacuo*, dando 30 mg de produto desejado como um sólido esbranquiçado.

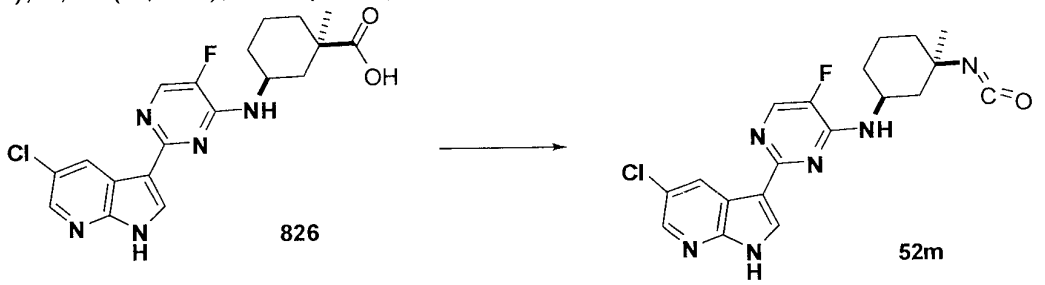
^{1}H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 12,34 (s, H), 8,74 (d, *J* = 2,3 Hz, H), 8,33 (d, *J* = 2,3 Hz, H), 8,28 (d, *J* = 1,6 Hz, H), 8,17 - 8,12 (m, H), 4,34 (s, H), 4,29 (s, H), 3,89 (s, H), 3,55 (d, *J* = 6,3 Hz, H), 3,32 (s, H), 2,50 (s, H), 2,29 (s, H), 1,95 - 1,90 (m, H), 1,82 (d, *J* = 6,6 Hz, H), 1,76 (s, 3 H), 1,67 (s, H), 1,55 (s, H), 1,44 - 1,42 (m, H), 1,31 (s, H), 1,23 (s, H), 1,17 (s, H), 1,07 (s, H), 0,84 (d, *J* = 6,9 Hz, H) e -0,00 (d, *J* = 1,0 Hz, H) ppm; MS/RT: 404,24 (M+H)/3,39.

Formação de (1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-1-metil-cicloexanocarboxamida (924)

Ácido (1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-1-metil-cicloexanocarboxílico, 826, (0,050 g, 0,108 mmol), hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-

[bis(dimetilamino)metileno]oxônio (0,081 g, 0,216 mmol) e *N*-etil-*N*-isopropil-propan-2-amina (0,075 mL, 0,432 mmol) foram combinados em 5 mL de THF. À reação foi então adicionado cloridato de amônio (0,002 g, 0,032 mmol) e a reação foi deixada agitar da noite para o dia em temperatura ambiente. Após concentração sob pressão reduzida, a mistura foi purificada através de cromatografia de HPLC de fase reversa, dando 3,3 mg of produto desejado.

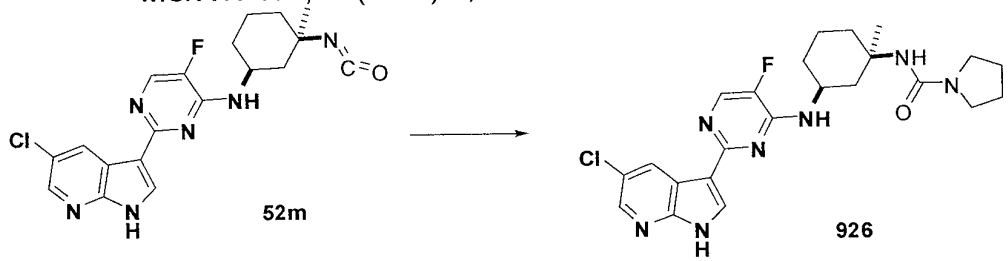
^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,85 (d, *J* = 2,4 Hz, H), 8,22 (d, *J* = 2,3 Hz, H), 8,16 (s, H), 7,99 (d, *J* = 4,1 Hz, H), 7,86 (s, H), 3,48 (d, *J* = 7,0 Hz, H), 2,80 (s, H), 2,15 (s, H), 2,0 (s, H), 1,86 (qn, *J* = 3,3 Hz, H), 1,80 (s, 3 H), 1,74 (m, 2 H), 1,44 (s, 6H); LC/MS: 403,34 (M+H), RT = 1,77.



Formação de 2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1*S*, 3*R*)-3-isocianato-3-metilcicloexil)pirimidin-4-amina (52m).

A uma solução de ácido (1R, 3S)-3-[[2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-1-metil-cicloexanocarboxílico, 826, (0,100 g, 0,216 mmol) e (azido(fenoxi)fosforil)oxibenzeno (0,093 mL, 0,432 mmol) em 10 mL de tolueno foi adicionado 1 mL de *N*-etil-*N*-isopropil-propan-2-amina. A reação foi aquecida para refluxo da noite para o dia. A mistura foi concentrada até secagem e o resíduo foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc), dando 40 mg of produto desejado como uma espuma branca.

MS/RT: 401,23 (M+H)/3,89.

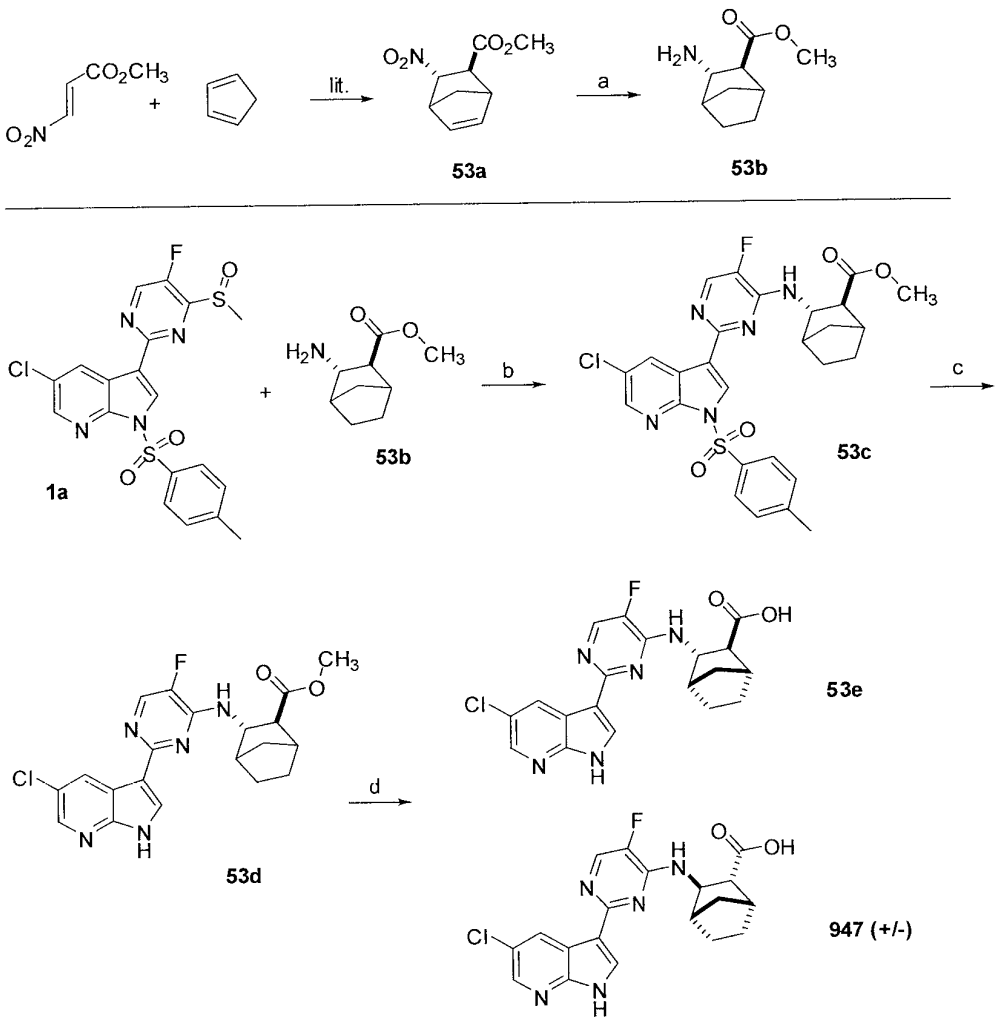


Formação de *N*-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-metilcicloexil)pirrolidino-1-carboxamida (926).

Uma solução de 2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1*S*, 3*R*)-3-isocianato-3-metilcicloexil)pirimidin-4-amina, 52m, (0,035 g, 0,087 mmol) em 3 mL de NMP com 0,5 mL de pirrolidina foi aquecida a 200°C em um micro-ondas por 30 minutos. A reação foi então concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia de HPLC de fase reversa, dando 8,7 mg de produto desejado como um sólido castanho.

^{1}H NMR: (300,0 MHz, MeOD) δ 8,76 (d, *J* = 2,4 Hz, H), 8,44 - 8,38 (m, 2 H), 8,27 (d, *J* = 5,6 Hz, H), 4,87 (d, *J* = 5,1 Hz, H), 4,64 - 4,56 (m, 4 H), 3,38 - 3,19 (m, 2 H), 2,65 (s, 2 H), 2,46 (m, H), 2,42 (s, 3 H), 2,16 (s, H), 2,07 (t, *J* = 12,0 Hz, H), 2,00 (s, H), 1,88 (q, *J* = 6,6 Hz, H), 1,88 (s, H), 1,70 (s, H) e 1,61 (d, *J* = 12,8 Hz, H) ppm; MS/RT: 472,38.

Esquema Geral 53



(a) H_2, Pd-C, MeOH; (b) Na_2CO_3, THF-CH_3CN, 135°C; (c) NaO-Me, MeOH, DCM; (d) NaOH, MeOH, THF.

Formação de (+/-)-2, 3-Trans-metil 3-nitrobiciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxilato (53a)

Este composto foi preparado como uma mistura de isômeros *trans* (endo: exo = 84: 16) seguindo procedimentos na literatura descritos em: Chang, Linda L.; Truong, Quang; Doss, George A.; MacCoss, Malcolm; Lions, Katryn; McCauley, Ermengilda; Mumford, Richard; Forrest, Gail; Vincent, Stella; Schmidt, John A.; Hagmann, William K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, *17(3),* 597-601.

Formação de (+/-)-2,3-*Trans*-metil 3-aminobiciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato (53b)

Uma mistura de (+/-)-2, 3-trans-metil 3-nitrobiciclo[2,2,1]hept-5-

eno-2-carboxilato, 53a, (0,32 g, 1,62 mmol) e Pd-C (10%) em MeOH foi purgada e posta sob atmosfera de H_2 344,74 kPa (50 PSI) e agitada da noite para o dia. A mistura foi filtrada em celite, concentrada *in vacuo* e azeotropada duas vezes com CH_3CN para remover traços de MeOH.

^1H NMR da mistura bruta indicou a presença de ambos os produtos endo e exo (84:16 = endo:exo) que foram usados diretamente na reação seguinte sem purificação adicional.

Formação de (+/-)-2,3-*Trans*-metil 3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato (53c)

Uma mistura de 5-cloro-3-(5-fluor-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, 1a, (0,46 g, 1,00 mmol) e (+/-)-*trans*-metil 3-aminobiciclo[2,2,1]heptane-2-carboxilato, 53b, (0,27 g, 1,60 mmol) (84: 16 = *endo*: *exo*) e Na_2CO_3 recém-moído (0,32 g, 2,99 mmol em THF (3,7 mL) e CH_3CN (1,2 mL) foi aquecida para 120°C por 20 min em micro-ondas. A mistura de reação foi filtrada e o sólido foi enxaguado com Et_2O e THF. A camada orgânica foi concentrada *in vacuo* para prover o produto bruto que foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOA 0-40% c/hexanos, gradiente) para prover o produto desejado (352 mg) como uma mistura inseparável de isômeros *trans-endo* e *trans-exo* (*endo*: *exo* = 85: 15) conforme indicado através de NMR.

LC/MS R_t = 6,13 min, (M+H) 570,34.

(+/-)-2,3-*trans-endo*-metil 3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)biciclo[2,2,1]heptane-2-carboxilato (53d) &

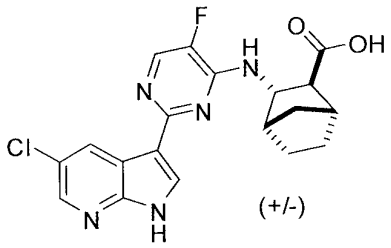
(+/-)-2,3-*trans-exo*-metil 3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato (53d)

A uma solução de *trans-endo*- e *trans-exo*-metil 3-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato, 53c, (0,18 g, 0,31 mmol) em MeOH (3mL) e CH_2Cl_2 (1mL) foi adicionado NaOMe (3 mL de 25 % p/v, 13,88 mmol). Após 90 sec, solução de NH_4Cl (5 mL) foi adicionada para extinguir a reação. A mistura foi dividida entre NH_4Cl aquoso (metade saturado) e EtO-

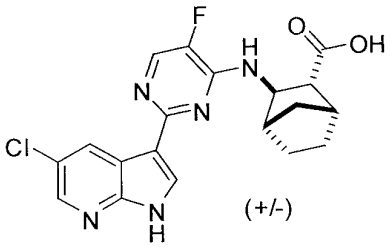
Ac. A camada aquosa foi extraída novamente e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas *in vacuo*. Cromatografia *flash* (SiO_2, MeOH-DCM 0-15%, gradiente) deu o produto desejado como uma mistura (sólido branco): 112 mg. ^1H NMR indicou que o produto desejado existia como uma mistura de isômeros endo e exo (*endo*: *exo* = 84: 16) que foi levada adiante para a etapa de hidrólise.

(+/-)-2,3-*Trans-exo*-metil 3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato (53d): isômero em quantidade menor (*exo*): LC/MS (método: m117) R_t = 3,17 min, (M+H) 416,27.

(+/-)-2,3-*Trans-endo*-metil 3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato (53d): isômero em quantidade menor (*endo*): LC/MS (método: m117) R_t = 3,49 min, (M+H) 416,27.



&



946 (+/-) 947 (+/-)

(946) ácido (+/-)-2,3-*trans-endo*-3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico &

(947) ácido (+/-)-2,3-*trans-exo*-3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico

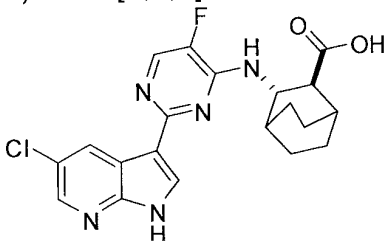
A uma solução agitada de ésteres de metila de partida, 53d, (0,076 g, 0,183 mmol) (84: 16 = *endo*: *exo*) em THF (0,60 mL) e MeOH (0,10 mL) foi adicionado NaOH (0,10 mL de 2 M, 0,201 mmol). O progresso da reação foi monitorado através de TLC. Após 30 min, mais NaOH (0,18 mL de solução 2M, 0,37 mmol) e MeOH (0,18 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por mais 16 horas. A mistura foi neutralizada com HCl (1M) e concentrada *in vacuo*. Purificação através de HPLC preparativa proveu 52 mg do isômero em quantidade maior (946) e 11mg do isôme-

ro em quantidade menor (947) como os sais do ácido clorídrico.

(946) isômero em quantidade maior (*endo*): ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,82 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,11 (m, 1H), 2,85 (s amplo, 1H), 2,68 (s amplo, 1H), 2,62 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,92 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H) e 1,77 - 1,51 (m, 5H) ppm; LC/MS R_t = 3,51, (M+H) 402,32.

(947) isômero em quantidade menor (*exo*): ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,87 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,76 (s amplo, 1H), 2,56 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 1,86 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 1,79 - 1,49 (m complexo, 2H) e 1,51 (d internalizado, *J* = 10,4 Hz, 2H) ppm; LC/MS R_t = 3,42, (M+H) 402,32.

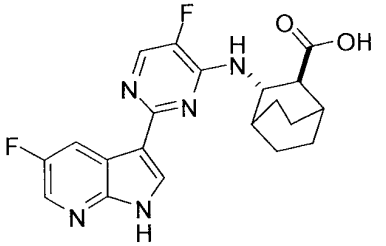
(1184) ácido (2S,3S)-3-((2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-il)amino)biciclo[2,2,2]octano-2-carboxílico



1184

O composto 1184 foi feito de uma maneira similar àquela descrita acima para os compostos 946 e 947.

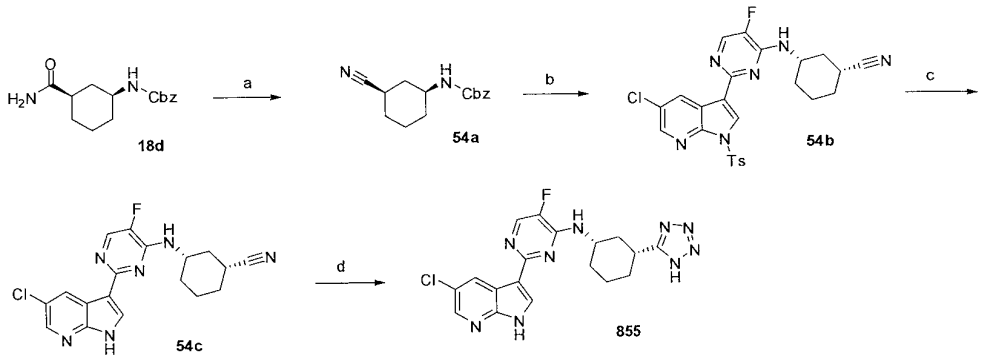
(1070) ácido (2S,3S)-3-((2-(5-fluor-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-il)amino)biciclo[2,2,2]octano-2-carboxílico



1070

O composto 1070 foi feito de uma maneira similar àquela descrita acima para os compostos 946 e 947,

Esquema Geral 54



(a) Cloreto de Cianogênio, DMF, 0°C , (b) $Pd(OH)_2$/Carbono, H_2; 5-cloro-3-(5-fluor-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridina, $^iPr_2NEt$/THF 45°C, (c) Na/MeOH, (d) $(n\text{-}Bu)_2SnO$, $TMSN_3$, tolueno, 110°C.

Formação de benzil (1*S*, 3*R*)-3-cianocicloexilcarbamato (54a)

Uma suspensão de benzil *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-carbamoylcicloexil]carbamato, 18d, (0,69 g, 2,50 mmol) em DMF (10 mL) a 0°C foi tratada com 2, 4, 6-tricloro-1, 3, 5-triazina (0,61 g, 3,29 mmol) e deixada agitar enquanto aquecendo lentamente para temperatura ambiente. Após 20 minutos, a solução ficou de cor dourada. Após 1 hora um precipitado tinha se formado. Agitada por mais 3 horas e então extinta com água gelada (100 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (2 x 125 mL), então lavada com HCl 1N (100 mL). A camada orgânica foi concentrada *in vacuo* para dar 730 mg de um resíduo que foi purificado usando um tampão de sílica gel (45 mL) usando EtOAc 30%/hexanos como eluente para dar 621 mg de um sólido branco após secagem a vácuo.

^1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ7,45 - 7,30 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,67 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,66 - 2,32 (m, 2H), 2,16 - 1,79 (m, 3H), 1,52 - 1,03 (m, 4H).

Preparação de (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanocarbonitrila (54b)

Benzil *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-cianocicloexil]carbamato (0,26 g, 1,02 mmol) foi dissolvido em THF (15 mL) e tratado com 0,13 g de catalisador de Pearlman's 20% (50% em peso). A suspensão foi desgaseificada com hidrogênio por 2 min, então posta sob atmosfera de hidrogênio estática. Após 135 min, TLC não mostrou nenhum material restante. A suspensão foi filtrada em celite, lavada com THF e desgaseificada com nitrogênio seguido pela adição

de $^{i}Pr_2NEt$ (0,21 mL, 1,23 mmol) e 5-cloro-3-(5-fluor-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridina, 1a, (0,48 g, 1,02 mmol). A mistura foi deixada agitar a noite para o dia a 45°C, então concentrada até secagem, absorvida em sílica gel e purificada através de cromatografia de sílica gel usando EtOAc 0-60%/gradiente de hexanos para dar 293 mg de um sólido branco.

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,15 - 8,05 (m, 3H), 7,37 - 7,23 (m, 2H), 5,01 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,13 (s, 1H), 2,75 (d, *J* = 23,0 Hz, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,20 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 2,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,78 - 1,43 (m, 4H), 1,26 (s, 1H).

Preparação de (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanocarbonitrila (54c)

(1*R*, 3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexanocarbonitrila, 54b, (0,29 g, 0,55 mmol) foi suspensa em MeOH (15 mL) e metal de sódio adicionado e a mistura aquecida a 45°C. O sódio dissolveu antes do composto. Uma mistura foi deixada agitar até estar completa através de TLC e LCMS. Concentrada para volume reduzido, então extinta com mistura de NH_4Cl:água aquosa saturada 1:1 (1 ml) então concentrada até secagem. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com água e salmoura. A camada orgânica foi concentrada *in vacuo* para dar 0,3 g de um sólido amarelo que foi adsorvido em sílica gel e purificado usando coluna isco de 40 g com o gradiente que segue usando MeOH:DCM 20% como o eluente: 0-25%/6 min mantido 4 min; 25-50%/4 min mantido 9 min para dar 146 mg de um sólido branco. LCMS (10-90% MeOH:água com ácido fórmico).LCMS RT 4,01 ES+ 371, ES- 369.

Preparação de (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanocarboxamida (847)

Uma amostra de (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanocarbonitrila foi tratada com HCl 4N /dioxano e aquecida a 78°C da noite para o dia. Concentrada até secagem, então extinta com bicarbonato de sódio aquoso saturado e CH_2Cl_2 foi adicio-

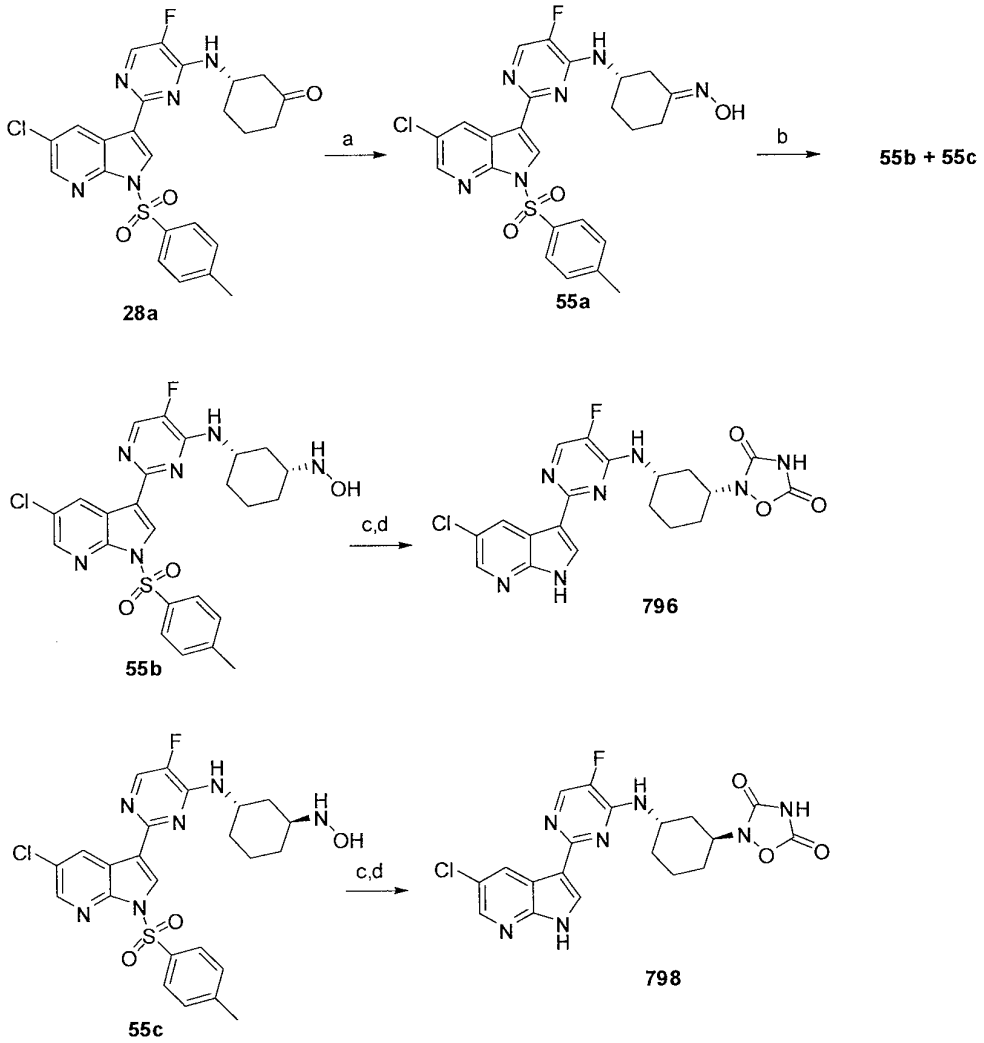
nado para dar uma pasta fluida. Filtrada e extraída com CH_2Cl_3. A fase orgânica foi seca em Na_2SO_4 e concentrada *in vacuo* para dar 189 mg de um resíduo orgânico que foi purificado através de cromatografia de sílica gel (MeOH 0-10%: gradiente de CH_2Cl_2) para dar 9,9 mg de um sólido: LCMS (10-90% MeOH:água com ácido fórmico): RT 3,79 min ES+ 389.

Preparação de *N*-((1*S*, 3*R*)-3-(1H-tetrazol-5-il)cicloexil)-2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (855)

Uma suspensão de dibutil(oxo)estanho (0,016 g, 0,064 mmol) e (1*R*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexano-carbonitrila (54c) (0,043 g, 0,107 mmol) em tolueno (3 mL) foi tratada com azido(trimetil)silano (0,200 mL, 1,507 mmol). A mistura foi aquecida em um tubo vedado a 120°C da noite para o dia. A mistura foi absorvida em sílica gel e purificada através de cromatografia de sílica gel (gradiente 25-50% de MeOH:DCM 20% contendo modificador de AcOH 0,5%). As frações combinadas foram concentradas até secagem para dar um resíduo que foi triturado com éter, então secas sob vácuo a 45°C para dar 44 mg de um sólido amarelo.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,33 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,41 - 8,04 (m, 3H), 7,62 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,54 - 3,06 (m, 3H), 2,67 - 2,31 (m, 1H), 2,23 - 1,33 (m, 6H).

Esquema Geral 55



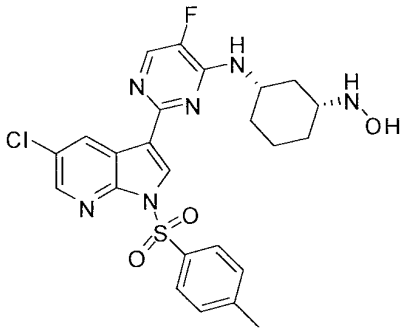
(a) hidroxilamina-HCl, EtOH; (b) 5-etil-2-metil-piridino borano, HCl, MeOH; (c) cloreto de N-(oxometileno)carbamoíla, THF; (d) NaOMe, MeOH.

Formação de (*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-ilamino)cicloexanona oxima (55a)

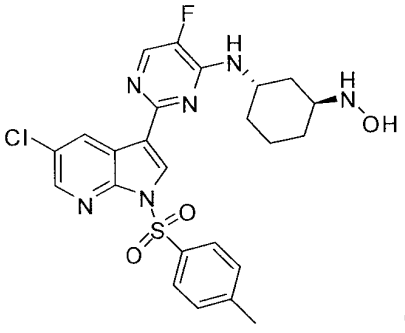
À solução de (3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexanona (0,41 g, 0,81 mmol) em EtOH (8,2 mL) foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (0,11 g, 1,61 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. Então a mistura foi aquecida para 70°C por 15 min. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo*, suspensa em EtOAc-DCM, lavada com salmoura metade saturada (2 x) e filtrada através de um tampão de SiO_2. O resíduo

resultante foi azeotropado com CH_3CN (2 x) para prover um pó esbranquiçado que foi usado sem purificação adicional.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 3H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,29 - 4,15 (m, 1H), 3,79 - 3,74 (m, 0,6H), 2,41 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,30 - 2,16 (m, 2H), 2,06 - 1,84 (m, 4H) e 1,66 - 1,59 (m, 2H) ppm; LC/MS (método: m120) R_t = 3,90 min, (M+H) 529,44.



(55b) &



(55c)

2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-N-((1S,3R)-3-(hidroxiamino)cicloexil)pirimidin-4-amina (55c) &

2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-N-((1S,3S)-3-(hidroxiamino)cicloexil)pirimidin-4-amina (55b):

A uma solução agitada de (*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanona oxima (0,20 g, 0,38 mmol) e HCl (0,19 mL de 6 M, 1,134 mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionado (5-etil-2-metil-piridínio borano (0,12 mL, 0,76 mmol) em temperatura ambiente. Após 30 min, a reação foi extita com $NaHCO_3$. A mistura foi extraída sucessivamente com Et_2O, EtOAc, CH_2Cl_2 e EtOAc. Cada porção orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo*. Cromatografia *flash* (SiO_2, EtOAc 20-100% -hexanos) proveu os isômeros *cis*-4 (74 mg) e *trans*-3 (64 mg).

2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1*S*,3*S*)-3-(hidroxiamino)cicloexil)pirimidin-4-amina (estereoisômero - 3)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,83 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,07 - 8,04 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 3,07 - 3,00 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,14 - 2,08 (m, 1H), 1,93 (t, *J* = 3,5 Hz, 2H), 1,66 - 1,53 (m, 1H) e 1,44 - 1,12 (m, 3H) ppm;

LC/MS RT = 3,64 min, (M+H) 531,47.

2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(hidroxiamino)cicloexil)pirimidin-4-amina (estereoisômero - 4)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,07 - 8,04 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,58 - 4,54 (m, 1H), 3,26 - 3,23 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,98 - 1,83 (m, 4H) e 1,69 - 1,60 (m, 4H) ppm; LC/MS RT = 3,67 min, (M+H) 531,47.

2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-il-amino)cicloexil)-1,2,4-oxadiazolidino-3,5-diona (796)

A uma solução de 2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-*N*-((1*S*, 3*R*)-3-(hidroxiamino)cicloexil)pirimidin-4-amina, 55b, (0,072 g, 0,136 mmol) em THF (2 mL) a 0°C foi adicionado cloreto de N-(oxometileno)carbamoíla (0,014 mL, 0,176 mmol). Um sólido branco se formou imediatamente. A pasta fluida foi agitada e sonificada para fazer uma suspensão/pasta fluida uniforme. Então CH_2Cl_2 (1 mL) foi adicionado para ajudar a solvatar a pasta fluida. Após 135 min, a mistura foi tratada com NaOMe (2 mL, 25% p/v). Após 2 min, a mistura foi extinta com NH_4Cl saturada e acidificada com HCl 1M. A mistura foi extraída com EtOAc (3x) e as camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas *in vacuo*.

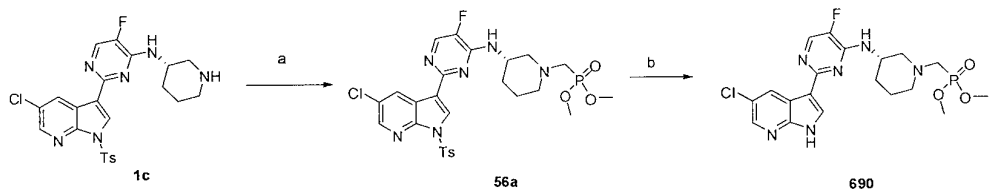
HPLC preparativa proveu o produto desejado (25mg).

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,73 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (s amplo, 1H), 4,34 (m, 1H), 2,60 - 2,56 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,08 (m, 3H) e 1,89 - 1,78 (m, 3H) ppm; LC/MS RT = 3,12 min, (M+H) 446,45.

2-((1*S*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexil)-1,2,4-oxadiazolidino-3,5-diona (798)

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,67 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (s amplo, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,10 - 1,90 (m, 3H), 1,72 (m, 2H) e 1,50 (m, 1H) ppm; LC/MS RT = 3,37 min, (M+H) 446,34.

Esquema Geral 56



(a) paraformaldeído, metoxifosfonoiloximetano, peneiras 4A, tolueno, 90°C , (b) NaOMe, MeOH.

Formação de *(S)*-dimetil (3-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)metilfosfonato (56a)

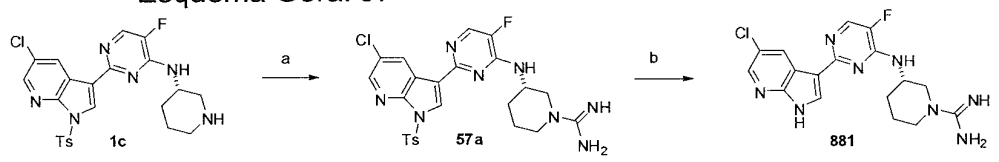
A uma solução de 2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[5,4-b]piridin-3-il]-5-fluor-*N*-[(3S)-3-piperidil]pirimidin-4-amina, 1c, (2,00 g, 3,99 mmol) em tolueno seco foram adicionadas peneiras moleculares de 4 angstoms e metoxifosfonoiloximetano (0,97 g, 0,81 mL, 8,78 mmol). Enquanto agitando sob nitrogênio, paraformaldeído (0,90 g, 9,98 mmoles) foi adicionado em porções. A mistura foi aquecida a 90° por 90 minutos. A reação foi esfriada para temperatura ambiente, diluída com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada, extraída duas vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel usando MeOH 0-10%/ gradiente de CH_2Cl_2 para dar 2,0 g de produto desejado. LCMS RT = 4,47 (M+H) 623,3.

Formação de *(S)*-dimetil (3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)metilfosfonato (690)

A uma solução de 2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-*N*-[(3*S*)-1-(dimetoxifosforilmetil)-3-piperidil]-5-fluor-pirimidin-4-amina, 56a, (1,00 g, 1,61 mmol) em MeOH (40 mL) foi adicionado metanolato de sódio (20 mL de 25 % p/v, 92,55 mmol) e a temperatura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Todos os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi diluído com solução de NH_4Cl aquosa saturada e extraída duas vezes com CH_2Cl_2. As fases orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel usando MeOH 0-10%:gradiente de CH_2Cl_2 para prover 270 mg de um sólido branco.

^{1}H NMR (300,0 MHz, DMSO) δ 12,33 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,21 - 3,16 (m, 1H), 2,96 - 2,90 (m, 3H), 2,33 - 2,20 (m, 2H), 1,99 - 1,94 (m, 1H), 1,80 - 1,60 (m, 2H) e 1,47 - 1,35 (m, 1H) ppm; LCMS RT = 3,84 (M+1) 469,47.

Esquema Geral 57



(a) Cloridrato de pirazol-1-carboxamidina, ^{i}Pr$_2$NEt, peneiras de 4A, tolueno, 90°C (b) NaOMe, MeOH.

Formação de ((*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-ilamino)piperidino-1-carboximidamida (57a)

A uma solução decloridrato de pirazol-1-carboxamidina (0,12 g, 0,80 mmol) e 2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-*N*-[(3S)-3-piperidil]pirimidin-4-amina, 1c, (0,40 g, 0,80 mmol) em DMF (0,9 mL) foi adicionado ^{i}Pr$_2$NEt (0,14 mL, 0,80 mmol). A temperatura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi diluída em água, filtrada, lavada com água adicional, então éter. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel usando MeOH 5-20%/gradiente de CH_2Cl_2 (produto elui com MeOH 20%) para dar 190 mg do produto desejado.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,73 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,50 - 8,45 (m, 2H), 8,33 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,42 (m, *J* = 9,0 Hz, 6H), 3,87 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,03 (q, *J* = 10,9 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,11 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 1,90 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,68 (dd, *J* = 24,5, 13,9 Hz, 2H); LCMS RT = 3,07 (M+1) 543,34.

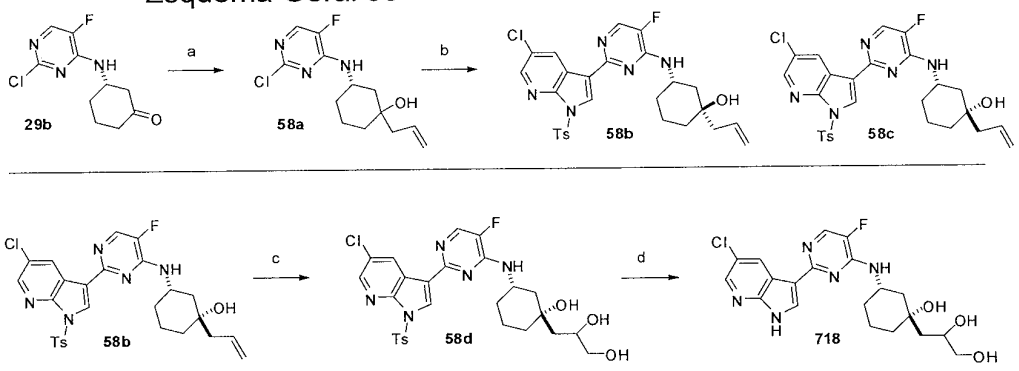
Formação de (S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)piperidino-1-carboximidamida (881)

A uma solução de (3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-

b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]piperidino-1-carboxamidina, 57b, (0,18 g, 0,32 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado metanolato de sódio (3 mL de 25 % p/v, 13,88 mmol) e a reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 5 min, a mistura foi concentrada *in vacuo* para sólido amarelo claro. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (MeOH/HCl aquoso 1%) para dar o produto desejado.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,79 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 3H), 4,29 (s, 1H), 4,08 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,16 - 2,95 (m, 2H), 2,17 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 1,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 1,81 - 1,57 (m, 2H); LCMS RT = 2,03 (M+1) 389,27.

Esquema Geral 58



(a) 3-bromoprop-1-eno, pó de Zn, DMF (b) 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, $Pd(Ph_3P)_4$, Na_2CO_3, acetonitrila, água, 120°C, micro-ondas, (c) OsO_4, piridina, 4-metilmorfolino-*N*-óxido, terc-butanol, água, THF, 120°C (d) NaOMe, MeOH.

Formação de (3*S*)-1-alil-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanol (58a)

A uma solução de (3*S*)-3-[(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-il)amino]cicloexanona, 29b, (0,60 g, 2,46 mmol) e 3-bromoprop-1-eno (0,43 mL, 4,92 mmol) em DMF foi adicionado pó de zinco (0,32 g, 4,92 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 dias. A mistura foi diluída em solução de NH_4Cl aquosa saturada, extraída duas vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com salmoura, secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo bruto foi purifica-

do através de cromatografia de sílica gel usando EtOAc 0-50% /gradiente de hexanos para dar 553 mg of produto desejado, 58a, como um óleo. LC/MS - dois picos correspondendo a dois produtos diastereoméricos: 286,4 (M+H), RT = 3,41 e 3,78.

Formação de (1*R*, 3*S*)-1-alil-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanol e (1*R*, 3*S*)-1-alil-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanol (58b e 58c)

Em um tubo de micro-ondas foram postas 5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina (0,57 g, 1,32 mmol) e (3*S*)-1-alil-3-[(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-il)amino]cicloexanol, 58a, (0,32 g, 1,10 mmol) em acetonitrila (12 mL) e Na_2CO_3 (1,65 mL de solução aquosa 2M, 3,31 mmol). A mistura foi desoxigenada com nitrogênio por 15 min. À mistura foi adicionado tetracis trifenil fosfino paládio (0) (0,03 g, 0,02 mmol). A reação foi vedada e aquecida para 120°C por 20 min. A mistura foi diluída com salmoura, extraída duas vezes com CH_2Cl_2. As fases orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel usando EtOAc 10-60%/gradiente de hexanos para dar dois diastereômeros:

Diastereômero 1 (ponto mais polar - 58c): LCMS RT = 4,45 min, (M+H) = 556,48

Diastereômero 2 (ponto menos polar - 58b): LCMS RT = 4,48 min (M+H) = 556,48.

Formação de 3-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexil)propano-1,2-diol (58d)

A uma solução de (3*S*)-1-alil-3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexanol, 58c, (0,30 g, 0,54 mmol) em 2-metil-2-propanol (9,23 mL), THF (3,69 mL) e água (1,85 mL) foram adicionados piridina (0,09 mL, 1,08 mmol) e tetróxido de ósmio (0,27 mL de 2,5% p/v, 0,03 mmol) e *N*-óxido de 4-metilmorfolina (0,07

mL, 0,65 mmol). A mistura foi aquecida para 80° C por 20 horas. Após esfriar para temperatura ambiente, a mistura foi diluída em solução de bissulfeto de sódio aquosa saturada e extraída duas vezes com isopropanol 20%//CH_2Cl_2. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com mais solução de bissulfito de sódio aquosa saturada, secas (MgSO4), filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel usando MeOH 5-10% / gradiente de CH_2Cl_2 para dar 175 mg do produto desejado como uma mistura racêmica, 58d.

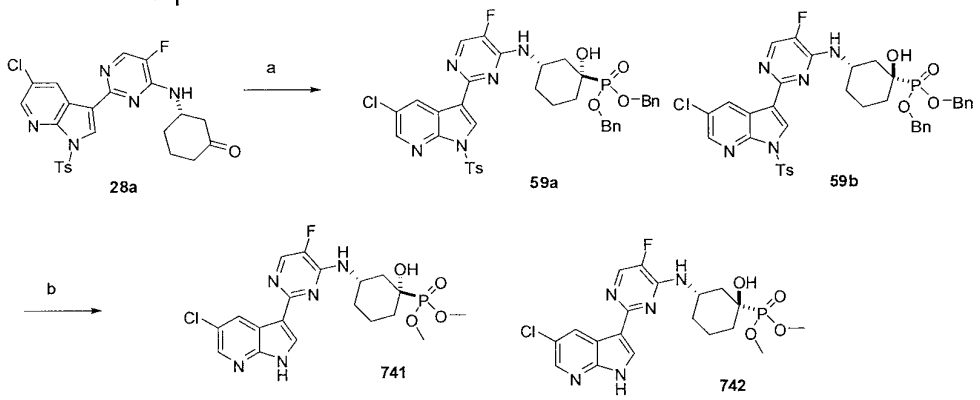
^{1}H NMR (d6-DMSO) δ 8,77 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,25 - 8,23 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 7,6, 13,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,97 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,76 - 4,72 (m, 1H), 4,54 - 4,51 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,99 - 1,91 (m, 2H), 1,77 - 1,63 (m, 4H) e 1,57 - 1,46 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 4,31 (M+H) 590,5.

Formação de 3-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexil)propano-1,2-diol (718)

A uma solução de 3-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexil)propano-1,2-diol, 58d, (0,11 g, 0,18 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado metanolato de sódio (2 mL de solução 25% p/v, 9,26 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 20 min, a mistura de reação foi diluída com solução de NH_4Cl aquosa saturada e extraída duas vezes com IPA 20%/CH_2Cl_2. As fases orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas *in vacuo*. Purificação através de cromatografia de sílica gel usando MeOH 5-20%:gradiente de CH_2Cl_2 para dar 56 mg de um sólido branco.

^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 12,29 (s, 1H), 8,71 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 2,8, 4,5 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 3,8, 10,5 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,00 - 1,97 (m, 2H), 1,82 - 1,63 (m, 4H) e 1,59 - 1,45 (m, 4H) ppm; LCMS RT = 3,71 (M+1) 436,48.

Esquema Geral 59



(a) benziloxifosfonoiloximetilbenzeno, trietilamina, 95°C, micro-ondas, (b) NaOMe, MeOH.

Formação de dibenzil (1*S*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexilfosfonato e dibenzil (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexilfosfonato (59a e 59b)

A uma solução de (3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexanona, 28a, (0,40 g, 0,78 mmol) em benziloxifosfonoiloximetilbenzeno (2,58 mL, 11,67 mmol) foi adicionada trietilamina (0,22 mL, 1,56 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 95°C por 15 horas. A mistura foi diluída com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada, extraída com EtOAc, lavada novamente com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A fase orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada *in vacuo* para sólido branco. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel usando MeOH 0-10%/gradiente de CH_2Cl_2 para dar 518 mg of uma mistura de diastereômeros, que contém um pouco de benziloxifosfonoilmetilbenzeno. A mistura foi usada sem purificação adicional na etapa seguinte. LCMS RT = 4,6 (M+H) 776,32.

Formação de dimetil (1*S*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexilfosfonato e dimetil (1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexilfosfonato (741, 742)

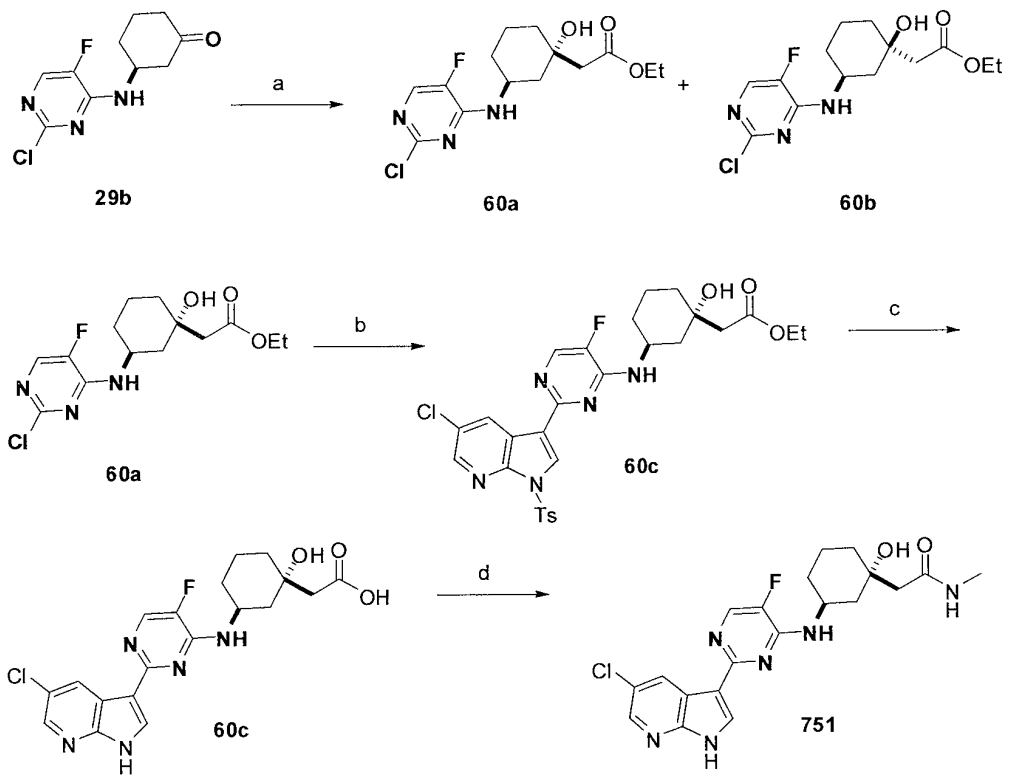
A uma solução de (1*R*, 3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-1-

dibenziloxifosforil-cicloexanol e (1*S*, 3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-1-dibenzilóxi em MeOH foi adicionado metanolato de sódio e a reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 15 minutos, a mistura de reação foi diluída com solução de NH_4Cl aquosa saturada e extraída duas vezes com IPA 20%/CH_2Cl_2. As fases orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel usando MeOH 0-5%:CH_2Cl_2 para eluir impureza, 5%-10% para eluir dois pontos inferiores.

Diastereômero 1 [741]: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,32 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,73 (dd, *J* = 10,1, 6,3 Hz, 6H), 2,30 - 2,15 (m, 1H), 2,04 - 1,86 (m, 1H), 1,85 - 1,50 (m, 6H); LCMS RT = 3,82 (M+1) 470,5.

Diastereômero 2 [742]: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,30 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,55 - 4,36 (m, 1H), 3,71 (d, *J* = 3,1 Hz, 3H), 3,68 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 2,16 - 2,01 (m, 2H), 2,00 - 1,72 (m, 3H), 1,71 - 1,41 (m, 2H), 1,39 - 1,18 (m, 1H); LCMS RT = 3,70 (M+1) 470,5.

Esquema Geral 60



Formação de Etil 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-hidroxi-cicloexil)etanoato (60a)

Pó de zinco (1,61 g, 24,62 mmol) foi aquecido com uma pistola de calor sob N_2, THF (8,0 mL) foi adicionado, então uma solução de cloro(trimetil)silano (0,63 mL, 4,93 mmol) em THF (8,0 mL) foi adicionada e agitada por 15 min em temperatura ambiente, então aquecida para refluxo. Após esfriar para temperatura ambiente, uma solução de 2-bromoacetato de etila (2,73 mL, 24,62 mmoles) em THF (6,0 mL) foi adicionada lentamente à mistura de zinco. Então uma solução de (3*S*)-3-[(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-il)amino]cicloexanona, 29b, (2,00 g, 8,21 mmol) em THF (6,0 mL) foi adicionada. A mistura foi refluxada por 2 horas, então concentrada *in vacuo*. EtOAc e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada foram adicionados e o produto foi extraído com mais EtOAc (3x), seco (Na_2SO_4) e concentrado *in vacuo*. Purificação através de cromatografia de sílica gel (Hexanos:EtOAc) separou 2 produtos. O primeiro pico era 60a (2,05 g, 6,18 mmol, 75%). LCMS+: 332,20 a 3,57 min (10-90% MeOH, 3/5 grad/rodada, Ácido Fórmico).

Formação de Etil 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexil)etanoato (60c)

A uma solução de 5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina (0,31 g, 0,72 mmol) em acetonitrila (6,0 mL) foi adicionado 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-hidroxi-cicloexil)etanoato de etila, 60a, (0,20 g, 0,60 mmol) e desgaseificado sob N_2, Na_2CO_3 (0,90 mL de 2 M, 1,81 mmol) foi adicionado seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (0,10 g, 0,09 mmol). A reação foi vedada e micro-ondas a 120°C por 30 minutos. O material foi concentrado sob pressão reduzida, então diluído em EtOAc e $NaHCO_3$ aquosa saturada, então extraída com mais EtOAc (3x), seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo*. O material foi diluído em DCM e cromatografia de sílica gel (Hexanos:EtOAc) deu 217 mg de produto 60c. LC MS+: 602,49 a 4,62 min (10-90% MeOH, 3/5 grad/rodada, Ácido Fórmico).

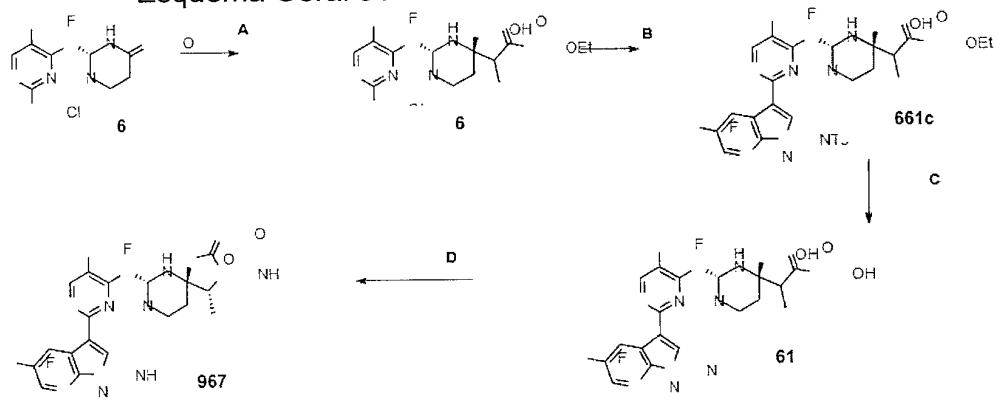
Formação de ácido 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexil)etanoico (60d)

A uma solução de etil 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexil)etanoato, 60c, (0,14 g, 0,22 mmol) em THF (5,0 mL) foi adicionado LiOH (1,12 mL de solução aquosa 1M, 1,12 mmol). A solução recebeu micro-ondas a 130°C por 30 min, neutralizada com HCl (0,56 mL de 2M, 1,12 mmol) e concentrada sob pressão reduzida, diluída em tolueno e concentrada (2x) para dar 60d que foi usado sem purificação adicional. LC MS+: 420,30 a 3,05 min (10-90% MeOH, 3/5 grad/rodada, Ácido Fórmico).

Formação de 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexil)-N-metiletanamida (751)

A uma solução de ácido 2-((1*R*, 3*S*)-3-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexil)etanoico, 60d, (0,032 g, 0,076 mmol) em MeCN (1,6 mL) e DMF (1,6 mL) foram adicionados HATU (0,058 g, 0,152 mmol), Metanamina (0,154 mL de solução 2M, 0,305 mmol) e $^{i}Pr_2NEt$ (0,053 mL, 0,305 mmol). A reação foi aquecida para 60°C da noite para o dia, então concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado através de HPLC de fase reversa (Água/HCl:MeOH). Frações puras foram combinadas e concentradas *in vacuo* para dar 29 mg de 751 como o sal de HCl.

Esquema Geral 61



Formação de Etil 2-((1*S*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexil)propanoato (61b). (Etapa A):

Pó de zinco (1,21 g, 18,47 mmol, 3 eq.) foi aquecido com uma pistola de calor sob H_2. THF (6,0 mL) foi adicionado, então uma solução de cloro(trimetil)silano (0,47 mL, 3,69 mmoles) em THF (6,0 mL) foi adicionada e agitada por 15 min em temperatura ambiente, então aquecida para refluxo e esfriada. Uma solução de etil 2-bromopropanoato (3,34 g, 18,47 mmol) e (3*S*)-3-[(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-il)amino]cicloexanona (61a) (1,50 g, 6,16 mmol) em THF (6,0 mL) foi adicionada à mistura de zinco lentamente. Esta mistura foi refluxada por 2 horas, então concentrada *in vacuo*. EtOAc e $NaHCO_3$ aquoso saturado foram adicionados e o produto foi extraído com EtOAc (3x), seco (Na_2SO_4) e concentrado *in vacuo*. Purificação através de cromatografia de sílica gel (Hexanos:EtOAc) separou 2 produtos. O primeiro produto eluiu em acetato de etila 20-35% e o segundo produto eluiu a 35-40%. As frações do segundo produto foram concentradas *in vacuo* para dar 760 mg de 61b. LCMS+: 346,23 a 3,35 min (MeOH 10-90%, 3/5 grad/rodada, Ácido Fórmico).

Formação de Etil 2-((1*S*, 3*S*)-3-(5-fluor-2-(5-fluor-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexil)propanoato (61c).

A uma solução de 5-fluor-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina (0,21 g, 0,38 mmol) em acetonitrila (3,6 mL) foi adicionado etil 2-((1*S*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-hidroxi-cicloexil)propanoato (61b) (0,12 g, 0,35 mmol) e desgaseificada sob N_2. Na_2CO_3 (0,52 mL de solução aquosa 2M, 1,041 mmol) foi adi-

cionado seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (0,06 g, 0,052 mmol). A reação foi vedada e aquecida em um micro-ondas a 120°C por 30 min. O material foi concentrado sob pressão reduzida e então diluído em EtOAc e $NaHCO_3$ aquosa saturada, então extraída com mais EtOAc (3x). As fases orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas *in vacuo*. O material foi diluído em CH_2Cl_2 e cromatografia de sílica gel (Hexanos:EtOAc) deu produto 200 mg de 61c. LCMS+: 600,35 a 4,22 min (MeOH 10-90%, 3/5 grad/rodada, Ácido Fórmico).

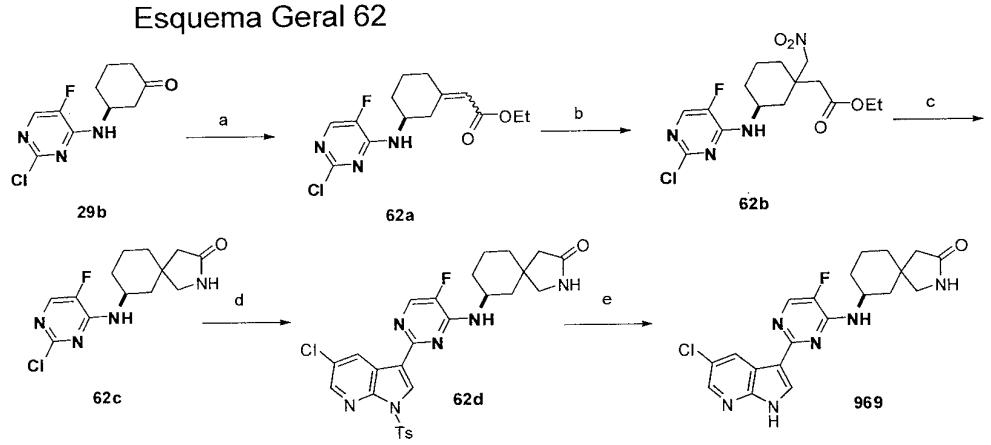
Formação de ácido 2-((1*S*, 3*S*)-3-(5-fluor-2-(5-fluor-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexil)propanoico (61d).

A uma solução de etil 2-((1*S*, 3*S*)-3-(5-fluor-2-(5-fluor-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexil)propanoato (61c) (0,20 g, 0,33 mmol) em THF (3 mL) foi adicionado LiOH (3 mL de solução aquosa 1 M, 3,0 mmol). A reação foi deixada agitar durante 2 dias em temperatura ambiente, então neutralizada com HCl (1,5 mL de 2M, 3,0 mmol) e concentrada até secagem, diluída em tolueno e concentrada novamente (2x) para dar 61d que foi usado sem purificação adicional. LCMS+: 418,32 a 2,62 min (MeOH 10-90%, 3/5 grad/rodada, Ácido Fórmico).

Formação de (4*R*, 5*S*, 7*S*)-7-(5-fluor-2-(5-fluor-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-4-metil-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-2-ona (967).

A uma solução de ácido 2-[(1*S*, 3*S*)-3-[[5-fluor-2-(5-fluor-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]-1-hidroxi-cicloexil]propanoico (61d) (0,095 g, 0,228 mmol) em tolueno (5 mL) e trietilamina (0,048 mL, 0,341 mmol) foi adicionado (azido(fenoxi)fosforil)oxibenzeno (0,059 mL, 0,273 mmol). A reação foi aquecida para 120°C em um tubo vedado da noite para o dia. A reação foi concentrada *in vacuo* e purificada através de HPLC de fase reversa (Água/HCl:MeOH) para separar os diastereômeros. Para remover uma quantidade traço de material de partida restante, o primeiro pico foi diluído em MeOH (1 mL) e passado por um cartucho PL-HCO3 MP SPE para obter a fase livre. Este material foi então salinizado (HCl em água) e concentrado *in vacuo* para dar 16 mg de 967 como o sal de HCl.

Esquema Geral 62



Formação de (*S*)-etil 2-(3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexilidene)etanoato (62a).

A uma solução de (3*S*)-3-[(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-il)amino]cicloexanona (29b) (2,00 g, 8,21 mmol) em tolueno (40 mL) foi adicionado etil 2-trifenilfosforanilidenoacetato (4,29 g, 12,31 mmol). A reação foi refluxada da noite para o dia, então concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia de sílica gel (Hexanos:EtOAc). O produto desejado eluiu a 15% de acetato de etila. Frações limpas foram combinadas e concentradas para dar 2,57 g de 62a. LCMS+: 314,18 a 3,75 min (10-90% MeOH, 3/5 grad/rodada, Ácido Fórmico).

Formação de Etil 2-((3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-(nitrometil)cicloexil)etanoato (62b)

A uma solução de (*S*)-etil 2-(3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexilidene)etanoato, 62a, (2,58 g, 8,22 mmol) em nitrometano (44,53 mL, 822,3 mmol) foi adicionada 1,1,3,3-tetrametilguanidina (1,55 mL, 12,33 mmol). A reação foi refluxada da noite para o dia, então concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia de sílica gel (Hexanos:EtOAc) então uma segunda cromatografia (CH_2Cl_2:20% MeOH em CH_2Cl_2). Frações contendo produto puro foram combinadas e concentradas para dar 1,8 g de 62b LCMS+: 375,32 a 3,64 min (MeOH 10-90%, 3/5 grad/rodada, Ácido Fórmico).

Formação de (7*S*)-7-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-2-azaspiro[4,5]decan-3-ona (62c)

A uma solução de etil 2-((3S)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-

ilamino)-1-(nitrometil)cicloexil)etanoato, 62b, (1,60 g, 4,27 mmol) em MeOH (20 mL) foi adicionado Níquel Raney (0,03 g, 0,43 mmol). A reação foi agitada em um aparelho Parr a (40 psi) de H2 da noite para o dia. A reação foi filtrada, concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia de sílica gel (CH_2Cl_2: MeOH 20% em CH_2Cl_2) para dar 155 mg de 62c. LCMS+: 299,13 a 2,87 min (10-90% MeOH, 3/5 grad/rodada, Ácido Fórmico).

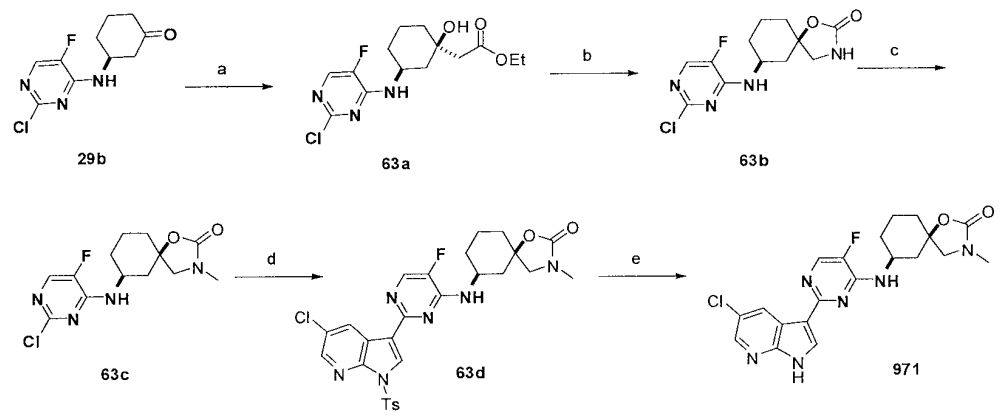
Formação de (7*S*)-7-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-2-azaspiro[4,5]decan-3-ona (62d).

A uma solução de 5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina (0,083 g, 0,195 mmol) em acetonitrila (1,6 mL) foi adicionada (7S)-7-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-2-azaespiro[4,5]decan-3-ona (62c) (0,053 g, 0,177 mmol) e desgaseificada sob N_2. Na_2CO_3 aquoso (0,266 mL de solução 2M, 0,5320 mmol) foi adicionado seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (0,031 g, 0,027 mmol). A reação foi vedada e aquecida em um micro-ondas a 120°C por 30 min, então concentrada *in vacuo*. O material foi diluído em CH_2Cl_2 e sofreu cromatografia de sílica gel usando um gradiente de Hexanos:EtOAc, então MeOH 20% em CH_2Cl_2. Frações puras foram combinadas e concentradas para dar 91 mg de 62d. LCMS+: 569,26 a 4,20 min (MeOH 10-90%, 3/5 grad/rodada, Ácido Fórmico).

Formação de (7S)-7-(2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-2-azaspiro[4,5]decan-3-ona (969).

A uma solução de (7*S*)-7-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-2-azaspiro[4,5]decan-3-ona, 62d, (0,091 g, 0,159 mmol) em MeOH (2 mL) foi adicionado NaOMe (2 mL de 2 % p/v, 9,255 mmol). A reação foi agitada por 0,5 hora, então concentrada *in vacuo*. O material foi purificado através de HPLC de fase reversa (Água/HCl:MeOH) para dar uma mistura de diastereômeros. As frações contendo produto puro foram combinadas e concentradas para dar 50 mg de sal de HCl de 969.

Esquema Geral 63



Formação de etil 2-((1*S*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexil)etanoato (63a)

Pó de zinco (1,61 g, 24,62 mmol) foi aquecido com uma pistola de calor sob N_2. THF (8,0 mL) foi adicionado, então uma solução de cloro(trimetil)silano (0,63 mL, 4,93 mmol) em THF (8,0 mL) foi adicionada e agitada por 15 min em temperatura ambiente, então aquecida para refluxo e esfriada. Uma solução de 2-bromoacetato de etila (2,73 mL, 24,62 mmol) em THF (6,0 mL) foi adicionada lentamente à mistura de zinco, então uma solução de (3*S*)-3-[(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-il)amino]cicloexanona, 29b, (2,00 g, 8,21 mmol) em THF (6,0 mL) foi adicionada. A mistura foi refluxada por 2 horas, então concentrada *in vacuo*. EtOAc e solução de NaHCO3 aquosa saturada foram adicionados e o produto foi extraído com EtOAc adicional (3x), seco (Na_2SO_4) e concentrado *in vacuo*. Purificação através de cromatografia em silica gel (Hexanos:EtOAc) separou 2 produtos. Frações contendo o segundo pico (menor) foram combinadas e concentradas para dar 470 mg de 63a. LCMS+: 332,13 a 3,2 min (MeOH 10-90%, 3/5 grad/rodada, Ácido Fórmico).

Formação de (5*S*, 7*S*)-7-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-oxa-3-azaespiro[4,5]decan-2-ona (63b).

A uma solução de etil 2-((1*S*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexil)etanoato, 63a, (0,40 g, 1,20 mmol) em MeOH seco (6 mL) foi adicionada hidrazina (0,75 mL, 23,4 mmol). A reação foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente, então concentrada sob uma corrente de N_2. A reação foi diluída com HCl (20 mL de uma solução 1M, 20 mmol) até ácida e esfriada para 0° - 5° C. Então $NaNO_2$ (1,44 mL de uma

solução 1M, 1,44 mmol) foi adicionado lentamente. 1:1 Benzeno:$CHCl_3$ (20 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada. A camada orgânica foi separada e adicionada lentamente a benzeno em refluxo. Isto foi refluxado por 0,5, então concentrado. Cromatografia em sílica gel (CH_2Cl_2:20% MeOH em CH_2Cl_2) deu 92 mg de produto puro 63b. LCMS+: 301,15 a 2,76 min (10-90% MeOH, 3/5 grad/rodada, Ácido Fórmico).

Formação de (*5S, 7S*)-7-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-3-metil-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-2-ona (63c)

Uma solução de (5*S*, 9*S*)-9-[(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-il)amino]-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-2-ona, 63b, (0,049 g, 0,163 mmol) em DMF (8,2 mL) foi esfriada para 0°C. NaH (0,010 mg, 0,244 mmol) foi adicionado seguido por MeI (0,011 mL, 0,179 mmol). A reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente da noite para o dia. A reação foi extinta com água e concentrada in vacuo. Solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada foi adicionada e o produto foi extraído com EtOAc (3x), lavado com salmoura, seco (Na_2SO_4) e concentrado in vacuo. O material foi purificado usando cromatografia de sílica gel (CH_2Cl_2:20% MeOH em CH_2Cl_2) para dar 63b. LCMS+: 315,19 at 2,83 min (10-90% MeOH, 3/5 grad/rodada, Ácido Fórmico).

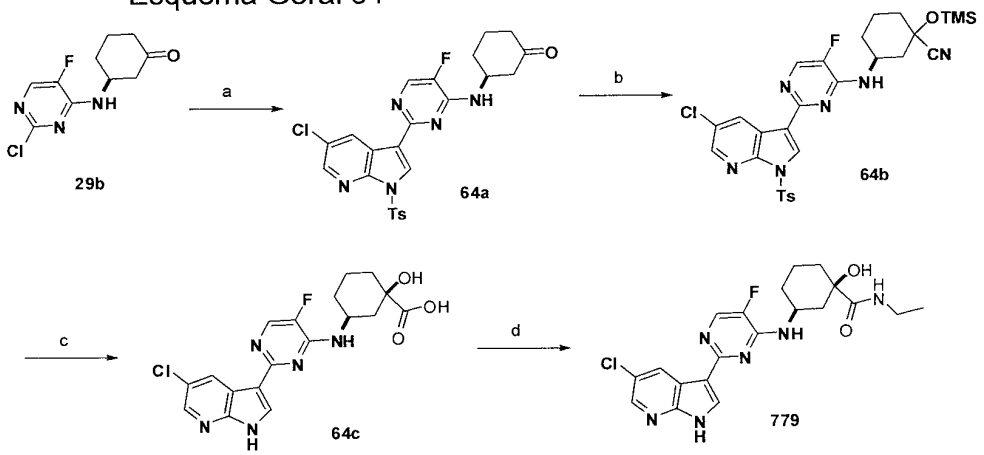
Formação de (5S,7S)-7-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-3-metil-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-2-ona (63d)

A uma solução de 5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina (0,031 g, 0,0724 mmol) em acetonitrila (0,570 mL) foram adicionados (*5S, 7S*)-7-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-3-metil-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-2-ona, 63c, (0,019 g, 0,060 mmol) e N_2 desgaseificado. Na_2CO_3 (0,091 mL de 2 M, 0,1810 mmol) foi adicionado seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (0,010 g, 0,009 mmol). A reação foi vedada e aquecida em um micro-ondas a 120°C por 30 min. Uma mistura foi então concentrada *in vacuo*. O material foi diluído em CH_2Cl_2 e cromatografia de sílica gel (Hexanos:EtOAc então MeOH 20% em CH_2Cl_2) deu o produto 63d. LCMS+: 585,25 at 4,17 min (10-90% MeOH, 3/5 grad/rodada, Ácido Fórmico).

(5S,7S)-7-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-3-metil-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-2-ona (971)

A uma solução de (5*S*, 7*S*)-7-(2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-3-metil-1-oxa-3-azaspiro[4,5]decan-2-ona, 63d, (0,035 g, 0,060 mmol) em MeOH (2 mL) foi adicionado NaOMe (2 mL de 25 %p/v, 9,255 mmol). A mistura foi agitada por 30 min então concentrada *in vacuo* e purificada através de HPLC de fase reversa (Água/HCl:MeOH). Frações puras foram combinadas e concentradas *in vacuo* para dar produto 971 como o sal de HCl.

Esquema Geral 64



Formação de (3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexanona (64a)

Em um tubo de micro-ondas foram postos 5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina (2,13 g, 4,93 mmol) e (3*S*)-3-[(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-il)amino]cicloexanona em DME(22,2 mL) e solução de Na_2CO_3 aquosa (5,13 mL de solução 2M, 10,26 mmol). A mistura foi desoxigenada com nitrogênio por 20 min.

À mistura de reaçãofoi adicionado tetracis trifenilfosfino paládio (0,47 g, 0,41 mmol). A reação foi vedada e aquecida para 120°C por 30 min. A reação foi diluída com acetato de etila (40 mL), filtrada em Celite. O filtrado foi lavado com salmoura, seco ($MgSO_4$), filtrado e concentrado *in vacuo*. Purificação através de cromatografia de sílica gel usando EtOAc 10-80%/ gradiente de hexanos deu (3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-

3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexanona, 64a.

Formação de (3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-1-trimetilsililoxi-cicloexanocarbonitrila (64b)

A uma solução de (3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]cicloexanona, 64a, (0,58 g, 1,13 mmol) em CH_2Cl_2 (20 mL) foram adicionados diiodozinco (0,36 g, 1,13 mmol) e trimetilsililformonitrila (0,30 mL, 2,26 mmol) em temperatura ambiente. A reação foi refluxada da noite para o dia. A mistura foi purificado através de cromatografia de sílica gel para dar 600 mg of (3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-1-trimetil-sililoxi-cicloexanocarbonitrila, 64b.

Formação de ácido (1*S*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-1-hidroxi-cicloexanocarboxílico (64c)

(3*S*)-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-1-trimetilsililoxi-cicloexanocarbonitrila, 64b, (0,57 g, 0,93 mmol) foi aquecida em HCl (20 mL de solução 12M, 240,0 mmol) a 80°C em um tubo vedado da noite para o dia. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa para prover 200 mg de ácido (1*S*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-1-hidroxi-cicloexanocarboxílico, 64c.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,70 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,37 - 4,57 (m, 49H), 3,38 - 3,26 (m, 26H), 2,42 (dd, *J* = 13,3, 4,2 Hz, 2H), 2,15 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,07 - 1,87 (m, 3H), 1,77 (dd, *J* = 18,1, 8,6 Hz, 3H); LCMS: 406,35 (M+1).

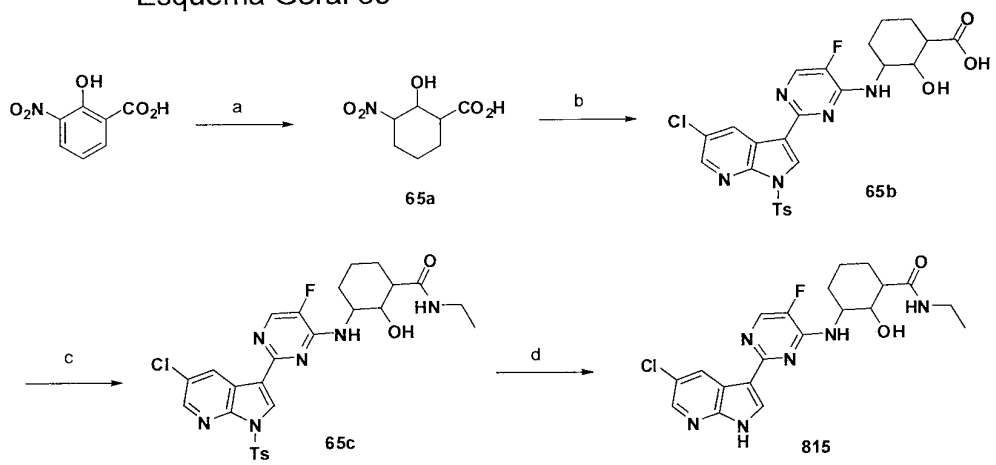
Formação de (1*S*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-N-etil-1-hidroxi-cicloexanocarboxamida (779)

Ácido (1*S*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-1-hidroxi-cicloexanocarboxílico, 64c, (0,040 g, 0,090 mmol) foi dissolvido em DMF (3 mL), então ^{i}Pr$_2$NEt (0,047 mL, 0,271 mmol) e etanamina (0,135 mL de solução 2M, 0,271 mmol) foram adicionados, se-

guido por HATU (0,080 g, 0,210 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por mais 2 horas. A solução foi evaporada e o produto foi purificado através de HPLC preparativa para dar 10 mg of (1*S*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-*N*-etil-1-hidroxi-cicloexanocarboxamida, 779.

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 8,48 (s, 2H), 8,34 (dd, *J* = 23,7, 3,9 Hz, 3H), 4,99 (d, *J* = 5,4 Hz, 3H), 4,88 (s, 1H), 4,85 - 4,67 (m, 32H), 3,44 - 2,95 (m, 4H), 2,29 (dd, J = 13,5, 4,1 Hz, 3H), 2,11 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 2,04 - 1,80 (m, 7H), 1,76 (s, 3H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H); LCMS: 433,42 (M+1).

Esquema Geral 65



Formação de ácido 3-amino-2-hidroxi-cicloexanocarboxílico (65a)

Ácido 2-hidroxi-3-nitro-benzoico (5,0 g, 27,3 mmol) foi misturado com HCl (125 mL de 0,5 M, 62,5 mmol) e dioxoplatina (1,0 g, 4,4 mmol) em uma garrafa de hidrogenação. A mistura foi posta em um agitador Parr (H_2 344,74 (50 psi)) por 24 horas. O catalisador foi filtrado e lavado com H_2O quente. O filtrado foi evaporado para prover ácido 3-amino-2-hidroxi-cicloexanocarboxílico como uma mistura de estereoisômeros que foi utilizada na etapa seguinte sem purificação adicional.

Formação de ácido 3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-cicloexanocarboxílico (65b)

5-cloro-3-(5-fluor-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsulfonil)-pirrol[2,3-b]piridina, 65a, (0,30 g, 0,64 mmol), ácido 3-amino-2-hidroxi-

cicloexanocarboxílico (0,19 g, 0,97 mmol), $^{i}Pr_2NEt$ (0,45 mL, 2,58 mmol) em solução de DMF (23,2 mL) foram aquecidos em micro-ondas a 130°C por 10 min. O solvente da mistura de reação foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de HPLC preparativa para dar 240 mg of ácido 3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-cicloexanocarboxílico, 65b, como uma mistura de estereoisômeros.

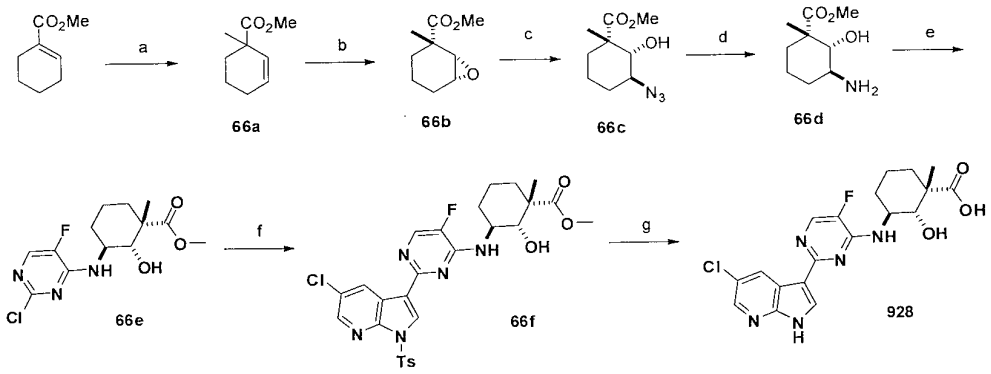
Formação de 3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-*N*-etil-2-hidroxi-cicloexanocarboxamida (65c)

Ácido 3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-cicloexanocarboxílico, 65b, (0,100 g, 0,179 mmol) foi dissolvido em DMF (2 mL) e $^{i}Pr_2NEt$ (0,124 mL, 0,714 mmol) e cloridrato de etanamina (0,029 g, 0,357 mmol) foram adicionados em temperatura ambiente. Então HATU (0,081 g, 0,214 mmol) foi adicionado à solução em temperatura ambiente. Depois de 30 min, EtOAc foi adicionado e a mistura foi lavada com HCl 1N, solução de NH_4Cl aquosa saturada e salmoura. A fase orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Formação de 3-[[2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-N-etil-2-hidroxi-cicloexanocarboxamida (815)

3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-*N*-etil-2-hidroxi-cicloexanocarboxamida, 65c, foi tratada com NaOMe em MeOH. O produto foi purificado através de HPLC preparativa para prover 3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-N-etil-2-hidroxi-cicloexanocarboxamida como uma mistura de estereoisômeros. LCMS: 433,35 (M+1).

Esquema Geral 66



Formação de Metil-1-metilcicloex-2-eno-1-carboxilato (66a)

A uma solução fria (0°C) de *N*-isopropilpropan-2-amina recém-destilada (4,20 mL, 29,96 mmol) em THF (150 mL) sob argônio foi adicionado em gotas nBuLi (12,65 mL de solução 22M, 27,82 mmol). Depois de 15 min uma solução foi esfriada para -78°C e HMPA seco (4,84 mL, 27,82 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 30 min a -78°C e metil cicloexeno-1-carboxilato (3,00 g, 21,40 mmol) foi então adicionado. Após agitar mais 10 min, iodeto de metila (2,00 mL, 32,10 mmol) foi adicionado. A solução foi então deixada aquecer para -5° C durante 2 h. Uma solução aquosa saturada de NH_4Cl foi despejada na mistura laranja. Após diluição com hexanos e lavagem com salmoura, a camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 e cuidadosamente evaporada para 3,3 g de metil 1-metilcicloex-2-ene-1-carboxilato gerado, 66a, que foi usado sem purificação adicional.

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 5,77 (dt, *J* = 10,1, 3,5 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 3,71 - 3,58 (m, 3H), 2,16 (ddd, *J* = 12,9, 7,0, 3,4 Hz, 1H), 2,03 - 1,88 (m, 2H), 1,72 - 1,53 (m, 2H), 1,49 - 1,37 (m, 1H), 1,32 - 1,14 (m, 3H).

Formação de *cis*-metil 5-metil-7-oxabiciclo[4,1,0]heptane-5-carboxilato racêmico (66b)

Metil 1-metilcicloex-2-eno-1-carboxilato, 66a, (3,30 g, 21,40 mmol) foi tratado com ácido 3-cloroperoxibenzoico (7,39 g, 42,80 mmol) em CH_2Cl_2 (75 mL) em temperatura ambiente por 2 horas. A solução era clara, mas precipitado branco foi observado apos 1 hora. O sólido branco resultante foi filtrado e lavado com hexanos e a filtragem foi diluída com EtOAc e lavada com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada seguido por salmoura. A fase orgânica foi então seca em Na_2SO_4, concentrada *in vacuo* e o resíduo

bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (Hexanos/Acetato de etila gradiente 100/0 para 10/1) para prover dois produtos. O ponto menos polar é um óleo incolor que é designado através de ^{1}H NMR como sendo

cis-metil 5-metil-7-oxabiciclo[4,1,0]heptano-5-carboxilato (1,2 g) e a segunda fração é um sólido branco que é *trans*-metil -5-metil-7-oxabiciclo[4,1,0]heptano-5-carboxilato (2,2 g).

Isômero *cis* racêmico (66b): ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 3,67 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 3,23 - 3,12 (m, 1H), 3,08 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 2,02 - 1,78 (m, 2H), 1,68 (dtd, *J* = 9,7, 6,8, 3,2 Hz, 1H), 1,49 - 1,27 (m, 2H), 1,25 - 1,15 (m, 3H), 1,06 (ddd, *J* = 9,1, 7,4, 3,2 Hz, 1H).

Formação de metil -3-azido-2-hidroxi-1-metil-cicloexanocarboxilato racêmico (66c)

cis-Metil-5-metil-7-oxabiciclo[4,1,0]heptano-5-carboxilato racêmico, 66b, (2,2 g, 12,93 mmol) foi adicionado a um frasco contendo MeOH (90 mL) e H_2O (10 mL) sob atmosfera de nitrogênio. NH_4Cl (1,38 g, 0,90 mL, 25,86 mmol) e NaN_3 (2,52 g, 38,79 mmol) foram então adicionados à mistura de reação. A mistura foi aquecida para refluxo por 16 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o óleo foi absorvido em H_2O e extraído com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas em Na_2SO_4. O produto bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel para dar 900 mg de metil-3-azido-2-hidroxi-1-metil-cicloexanocarboxilato racêmico.

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 3,74 (d, *J* = 3,1 Hz, 3H), 3,64 - 3,43 (m, 2H), 3,25 - 3,05 (m, 1H), 2,25 - 2,09 (m, 1H), 2,00 (ddd, *J* = 9,7, 4,8, 2,9 Hz, 1H), 1,73 - 1,50 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,32 - 1,03 (m, 3H).

Formação de metil-3-amino-2-hidroxi-1-metil-cicloexanocarboxilato racêmico (66d)

Uma solução de metil-3-azido-2-hidroxi-1-metil-cicloexano-carboxilato racêmico, 66c, (0,90 g, 4,22 mmol) em uma mistura de MeOH (50 mL) e AcOH (10 mL) foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (balão) com a presença de paládio (0,50 g, 0,47 mmol) da noite para o dia em

temperatura ambiente. A mistura foi filtrada em um leito de celite e lavada com MeOH. Os filtrados combinados foram evaporados para prover metil-3-amino-2-hidroxi-1-metil-cicloexanocarboxilato como um óleo. Et_2O foi adicionado o sal de ácido acético resultante foi agitado por 0,5 hora e então filtrado para dar 1,0 g de sal do ácido metil-3-amino-2-hidroxi-1-metil-cicloexanocarboxilato racêmico como um sólido branco.

Formação de Metil-3-[(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxi-1-metil-cicloexanocarboxilato racêmico (66e)

A uma solução de 2,4-dicloro-5-fluor-pirimidina (0,43 g, 2,58 mmol) e sal do ácido metil-3-amino-2-hidroxi-1-metil-cicloexanocarboxilato acético, 66d, (0,58 g, 2,35 mmol) em THF (10 mL) e MeOH (8 mL) em temperatura ambiente foi adicionado $^{i}Pr_2NEt$ (1,23 mL, 7,04 mmol). Depois de agitar a reação da noite para o dia em temperatura ambiente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (Hexanos/EtOAc 100/0 a 0/100, Rf=0,7 em Hexanos/EtOAc 2/1) para prover 650 mg de metil-3-[(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxi-1-metil-cicloexanocarboxilato racêmico, 66e, como um sólido branco. LCMS: 318,16 (M+1).

Formação de Metil-3-[[2-[5-cloro-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-1-metil-cicloexanocarboxilato racêmico (66f)

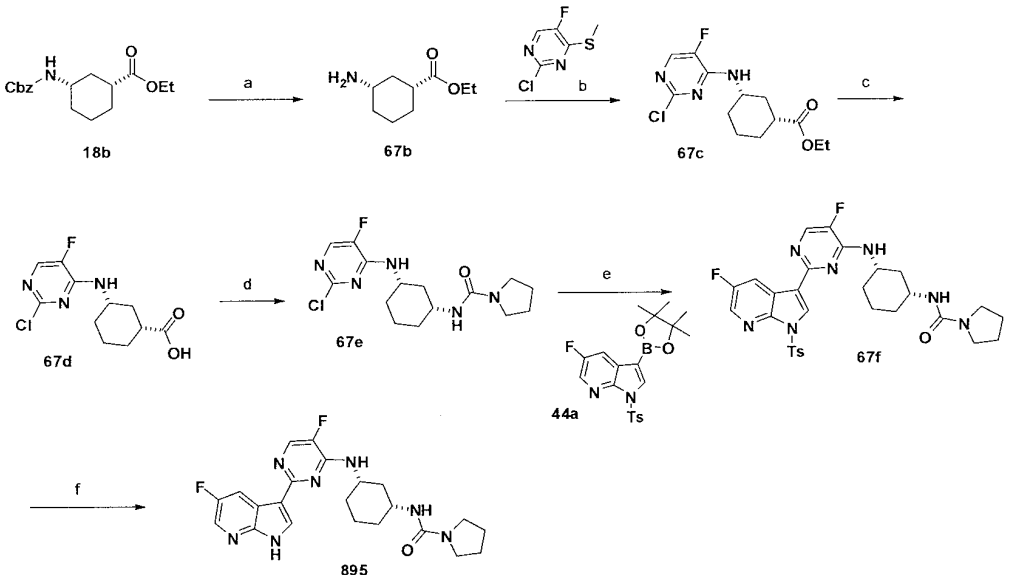
A uma solução de metil-3-[(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxi-1-metil-cicloexanocarboxilato racêmico, 66e, (0,65 g, 2,05 mmol) e 5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina (1,32 g, 3,05 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado Na_2CO_3 aquoso (3,52 mL de solução 2M, 7,04 mmol). A solução foi desgaseificada com N_2 por 20 minutos. Tetracis trifenilfosfano paládio (0) (0,14 g, 0,12 mmol) foi adicionado e a mistura foi refluxada da noite para o dia. LCMS mostrou boa conversão, mas um pouco de materiais de partida permaneceu. Mais Na_2CO_3 2 N desgaseificado foi adicionado seguido por outra porção de Tetracis trifenilfosfano paládio (0,14 g, 0,12 mmol). A reação foi refluxada por mais 4 horas. A mistura foi esfriada para temperatura ambiente, extraída

com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca em Na_2SO_4. Depois de evaporação do solvente a mistura bruta foi purificada através de cromatografia de sílica gel (Hexanos/EtOAc 100/0 a 0/100) para prover 1,0 g de metil-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-1-metil-cicloexanocarboxilato racêmico, 66f. LCMS: 588,26 (M+1).

Formação de ácido (1*S*, 2*S*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-1-metil-cicloexanocarboxílico (928)

Metil-3-[[2-[5-cloro-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-1-metil-cicloexanocarboxilato racêmico, 66f, (0,100 g, 0,170 mmol) foi dissolvido em MeOH (1 mL) e THF (1 mL) e tratado com aqueous LiOH (0,24 mL de 1 M solution, 0,24 mmol) e a reação foi aquecida para refluxo da noite para o dia. A reação foi esfriada para temperatura ambiente e o material resultante diretamente purificado através de H-PLC preparativa para dar 20 mg de ácido 3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-1-metil-cicloexanocarboxílico racêmico. Os enantiômeros do material racêmico foram separados através de purificação SFC quiral para dar 6 mg de ácido (1*R*, 2*R*, 3*R*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-1-metil-cicloexanocarboxílico e 6 mg de ácido (1*S*, 2*S*, 3*S*)-3-[[2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-1-metil-cicloexanocarboxílico. LCMS: 420,36 (M+1).

Esquema Geral 67



(a) Pd/C (úmido, Degussa), hidrogênio, EtOH (b) 2,4-dicloro-5-fluorpirimidina, $^{i}Pr_2NEt$, THF, refluxo (c) LiOH, THF/água, 50°C (d) DPPA, Et_3N, THF, 85°C (e) 5-fluor-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina, XFos, $Pd_2(dba)_3$, K_3PO_4, 2-metilTHF, água, 125°C (f)

Formação de (1*R*, 3*S*)-etil 3-aminocicloexanocarboxilato (67b)

A uma solução de (1*R*, 3*S*)-etil 3-(benziloxicarbonilamino)cicloexano-carboxilato, 18b, (14,0 g, 45,9 mmol) em etanol (3 mL) foi adicionado Pd/C (úmido, Degussa (2,4 g, 2,3 mmol). A mistura foi evacuada e então agitada sob atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente da noite para o dia. A mistura de reação foi filtrada em uma almofada de celite e o filtrado resultante concentrado *in vacuo* para prover um óleo que foi usado sem purificação adicional.

Formação de (1*R*, 3*S*)-etil 3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexano-carboxilato (67c)

A uma solução de (1*R*, 3*S*)-etil 3-aminocicloexanocarboxilato, 67b, (5,1 g, 24,1 mmol) e 2,4-dicloro-5,-fluorpirimidina (6,0 g, 36,0 mmol) em THF (60 mL) foi adicionada diisopropiletilamina (9,6 mL, 55,4 mmol). A mistura foi aquecida para refluxo da noite para o dia. A reação foi esfriada para temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com água e extraído duas vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combi-

nadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 0-40%/gradiente de hexanos) para prover 6,7 g de (1*R*, 3*S*)-etil 3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexano-carboxilato como um sólido branco: LCMS RT = 3,1 (M+H) 302,2,

Formação de ácido (1*R*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexanocarboxílico (67d)

A uma solução de (1*R*, 3*S*)-etil 3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexano-carboxilato, 67c, (20,0 g, 66,3 mmol) em THF (150 mL) foi adicionada uma solução de hidrato de LiOH (8,3 g, 198,8 mmol) em 100ml de água. A mistura de reação foi agitada a 50°C da noite para o dia. À mistura de reação foram adicionados HCl (16,6 mL de solução 12M, 198,8 mmoles) e EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca over $MgSO_4$ e o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar 17,5 g de produto que foi usado sem purificação adicional: ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7,91 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 5,24 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,19 - 4,03 (m, 3H), 3,84 - 3,68 (m, 3H), 2,59 (ddd, *J* = 11,5, 8,2, 3,6 Hz, 2H), 2,38 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,08 (d, *J* = 9,6 Hz, 6H), 1,99 - 1,76 (m, 5H), 1,63 - 1,34 (m, 6H), 1,32 - 1,15 (m, 4H).

Formação de *N*-((1*R*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexil)-pirrolidino-1-carboxamida (67e)

Uma solução de ácido (1*R*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexano-carboxílico, 67d, (8,2 g, 30,0 mmol), (azido(fenoxi)fosforil)oxibenzeno (9,7 mL, 45,0 mmol) e trietilamina (5,8 mL, 42,0 mmol) em THF (200 mL) foi desgaseificada sob nitrogênio por 15 minutos. A mistura de reação foi aquecida a 85°C por 30 minutos até que LC/MS indicou consumo completo de ácido carboxílico, 67d. À mistura de reaçãofoi adicionada pirrolidina (7,5 mL, 90,0 mmol) e a reação foi aquecida a 85°C por mais 15 min. A mistura foi diluída com salmoura e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi separada, seca em $MgSO_4$. O produto foi isolado (6,25 g) através de filtragem após remoção parcial de solvente *in vacuo*: ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7,87 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 5,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,09

(ddd, *J* = 26,9, 13,4, 5,6 Hz, 4H), 3,91 - 3,71 (m, 2H), 3,32 (t, *J* = 6,5 Hz, 7H), 2,45 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 2,08 (dd, *J* = 22,1, 12,0 Hz, 4H), 1,96- 1,82 (m, 9H), 1,54 (dd, *J* = 18,6, 8,5 Hz, 2H), 1,22 - 1,01 (m, 6H).

Formação de *N*-((1*R*, 3*S*)-3-(5-fluor-2-(5-fluor-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)cicloexil)pirrolidino-1-carboxamida (67f)

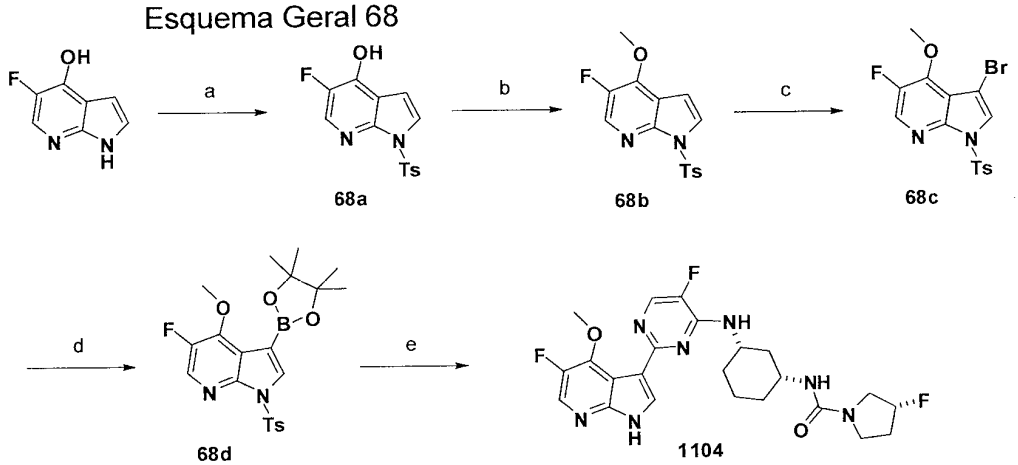
Uma solução de *N*-((1*R*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexil)-pirrolidine-1-carboxamida, 67e, (6,8 g, 20,0 mmol), 5-fluor-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina, 44a, (12,5 g, 30,0 mmol) e K_3PO_4 (17,0 g, 80,0 mmol) em 2-metil THF (180 mL) e água (20 mL) foi desgaseificada sob nitrogênio por 30 min. Á mistura foram adicionados diciclohexil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (XFos) (1,1 g, 2,4 mmol) e $Pd_2(dba)_3$ (0,5 g, 0,5 mmol). A mistura de reação foi aquecida em uma garrafa de pressão a 125°C por 2,5 hr. A mistura de reação foi filtrada em celite, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (MeOH 8%/CH_2Cl_2) para dar 11,5 g do produto desejado: ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8,54 (s, 1H), 8,49 (dd, *J* = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,07 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,98 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,37 - 4,16 (m, 1H), 4,08 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,99 - 3,80 (m, 1H), 3,33 (t, *J* = 6,5 Hz, 4H), 2,52 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,29 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,12 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 1,99 - 1,81 (m, 5H), 1,70 - 1,55 (m, 1H), 1,22 - 1,08 (m, 2H).

Formação de *N*-((1*R*, 3*S*)-3-(5-fluor-2-(5-fluor-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamino)cicloexil)pirrolidino-1-carboxamida (895)

A uma solução de *N*-((1*R*, 3*S*)-3-(5-fluor-2-(5-fluor-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)cicloexil)pirrolidino-1-carboxamida, 67f, (11,5 g, 19,3 mmol) em THF (150 mL) foi adicionado metóxido de sódio (4,173 g, 19,31 mmol). Após agitar a mistura de reação por 2 min, a mistura foi despejada em uma solução aquosa saturada de $NaHCO_3$. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em$MgSO_4$ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatogra-

fia de sílica gel (MeOH 10%/CH_2Cl_2) para dar 6,5g do produto desejado. O produto foi convertido em um sal de HCl através de dissolução em MeOH (100 mL) e adição de 2,4 mL de solução de HCl 12M em temperatura ambiente. A solução foi agitada por 1 hora e o sal de HCl precipitado e filtrado para prover 7,05 g do sal de HCl. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,36 (s, 2H), 9,05 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 8,49 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 8,41 (dd, *J* = 2,6, 1,4 Hz, 2H), 8,31 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 5,92 (s, 3H), 4,24 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,18 (t, *J* = 6,6 Hz, 7H), 2,07 (dt, *J* = 22,7, 11,5 Hz, 4H), 1,87 (t, *J* = 12,6 Hz, 4H), 1,77 (dd, *J* = 8,0, 5,3 Hz, 7H), 1,65 - 1,13 (m, 8H).

Esquema Geral 68



(a) TsCl, NaH, DMF, 45°C (b) iodeto de metila, K_2CO_3, DMF (c) bromo, $CHCl_3$, 0°C até temperatura ambiente (d) bis(pinacol)diborano, dicloro bis(tricicloexilfosfano) de paládio II, KOAc, 2-metilTHF, 125°C (e) (*R*)-*N*-((1*R*, 3*S*)-3-((2-cloro-5-fluorpirimidin-4-il)amino)cicloexil)-3-fluorpirrolidino-1-carboxamida, XFos, $Pd_2(dba)_3$, K_3PO_4, 2-metilTHF, água, 125°C

Formação de 5-fluor-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-4-ol (68a)

A uma solução de 5-fluor-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-4-ol (1,2 g, 7,9 mmol) em 80 mL DMF a 0°C foi adicionado cloreto de toluenossulfonila (1,8 g, 9,5 mmol) seguido por NaH (0,8 g, 19,7 mmol, 60% p/p). A reação foi lentamente aquecida para 45°C após 3 horas e agitada por mais 3 horas. A mistura foi então concentrada *in vacuo*. O óleo bruto foi dissolvido em 100 mL de EtOAc e lavado com água (2x50 mL) e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio e concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (10% EtOAc/Hexanos) para

dar 1,5 g do produto desejado.

Formação de 5-fluor-4-metoxi-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina (68b)

A uma solução de 5-fluor-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-4-ol, 68a, (0,70 g, 2,29 mmol) em DMF (25 mL) foram adicionados iodeto de metila (0,14 mL, 2,29 mmol) e K_2CO_3 (0,32 g, 2,29 mmol). A mistura de reação foi agitada por 3 horas em temperatura ambiente. A reação foi diluída com água deionizada e EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para dar 720 mg do produto desejado que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Formação de 5-fluor-4-metoxi-3-bromo-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina (68c)

A uma solução fria (0°C) de 5-fluor-4-metoxi-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina, 68b, (0,79 g, 2,45 mmol) em clorofórmio (50 mL) foi adicionado bromo (0,13 mL, 2,45 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0° C por 3 horas e então lentamente aquecida para temperatura ambiente. A mistura foi diluída com água deionizada e extinta com bicarbonato de sódio aquoso. A fase aquosa foi extraída com cloreto de metileno e seca em sulfato de sódio. O sólido resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 15-30% /Hexanos) para dar 170 mg do produto desejado.

Formação de 5-fluor-4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina (68d)

A uma solução de 5-fluor-4-metoxi-3-bromo-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina, 68c, (0,17 g, 0,43 mmol) em 2-Me-THF (9 mL) em um frasco de micro-ondas foi adicionado bis(pinacol)diborano (0,16 g, 0,64 mmol), seguido por acetato de potássio (0,23 g, 1,06 mmol) e dicloro bis(tricicloexilfosfano) paládio (II) (0,02 g, 0,02 mmol).

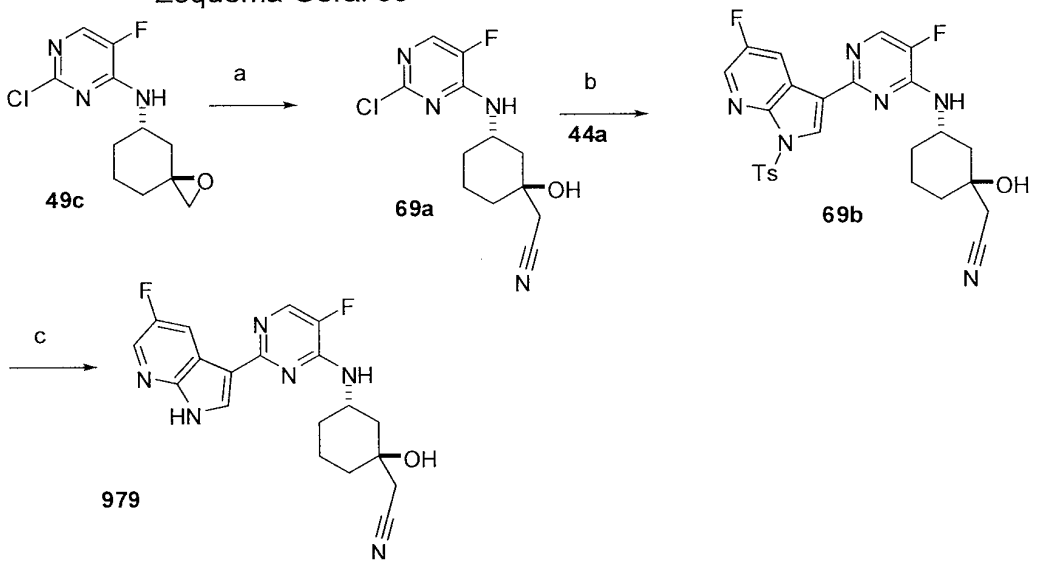
O frasco de reação foi vedado e irradiado com micro-ondas a 125°C por 90 minutos. A mistura foi filtrada e purificada através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 10-30% /Hexanos) para dar 100 mg do produto desejado.

Formação de (*R*)-3-fluor-*N*-((1*R*, 3*S*)-3-((5-fluor-2-(5-fluor-4-

metoxi-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)cicloexil)pirrolidino-1-carboxamida (1104):

A uma solução de 5-fluor-4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina, 68d, (0,100 g, 0,220 mmol) em 2-Me-THF (2 mL) foi adicionada (*R*)-*N*-((1*R*, 3*S*)-3-((2-cloro-5-fluorpirimidin-4-il)amino)cicloexil)-3-fluorpirrolidino-1-carboxamida (0,060 g, 0,170 mmol). Fosfato de potássio (0,130 g, 0,600 mmol) e água deionizada (0,5 mL) foram então adicionados e a solução foi desgaseificada sob um fluxo de nitrogênio por 10 minutos. 2-Dicicloexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenila (XFos) (0,006 g, 0,012 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio (0) (0,023 mg, 0,026 mmol) foram então adicionados e a solução foi novamente desgaseificada sob fluxo de nitrogênio por 5 minutos. O frasco foi vedado e aquecido para 80°C por 3 horas. A solução foi esfriada para temperatura ambiente e foi filtrada e concentrada *in vacuo*. O óleo bruto foi redissolvido em THF anidro (5 mL) e uma solução de LiOH 2N (2 mL) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida para 80°C por 2 horas. A solução foi esfriada para temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Purificação através de HPLC preparativa deu 6 mg do produto desejado.

Esquema Geral 69



(a) NaCN, $LiClO_4$, CH_3CN (b) 5-fluor-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina, Na_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, dimetoxietano, 120°C (c) metóxido de sódio, MeOH

Formação de 2-((1*S*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-hidroxi-cicloexil)-etanonitrila (69a)

Uma suspensão de 2-cloro-5-fluor-*N*-[(3*S*)-1-oxaspiro[2,5]octan-7-il]pirimidin-4-amina, 49c, (0,50 g, 1,94 mmol), NaCN (0,11 g, 2,33 mmol) e perclorato de lítio (0,25 g, 2,33 mmol) em CH_3CN foi aquecida a 100°C em um tubo de pressão por 3 h. A mistura foi diluída em EtOAc e a fase orgânica foi lavada com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada, seca com $MgSO_4$, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc/hexanos) deu o produto desejado: ^{1}H NMR (300,0 MHz, CDCl3) δ 7,78 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,85 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,28 (qn, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,45 (s, 2H), 2,16 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,05 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 3H), 1,46 - 1,28 (m, 2H) e 1,17 - 1,06 (m, 1H) ppm; LCMS RT = 2,15 (M+H) 285,34.

Formação de 2-((1*S*, 3*S*)-3-(5-fluor-2-(5-fluor-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexil)etanonitrila (69b)

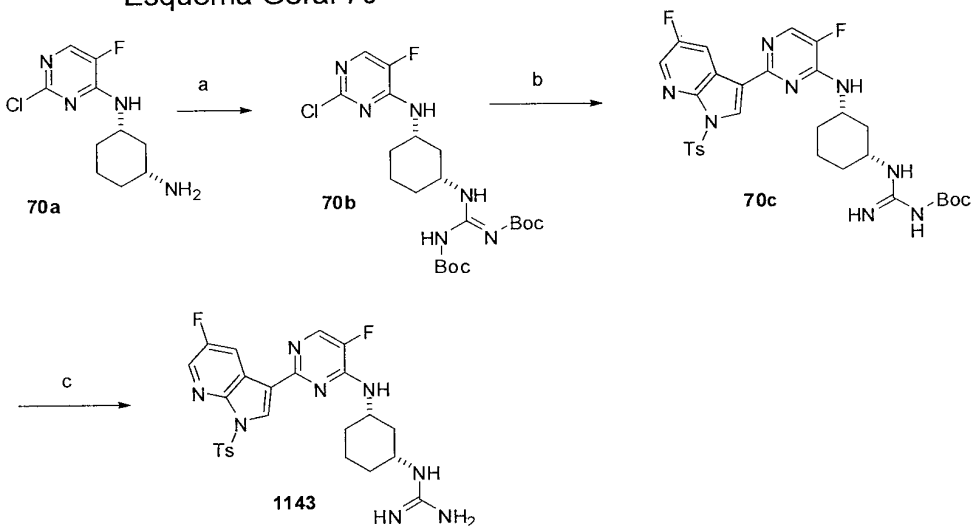
Uma solução de 5-fluor-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina, 44a, (0,23 g, 0,55 mmol), 2-((1*S*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexil)-etanonitrila, 69a, (0,14 g, 0,50 mmol) e Na_2CO_3 (0,75 mL de solução 2M, 1,50 mmol) em dimetoxietano (15 mL) foi desgaseificada com nitrogênio por 30 min. À mistura de reação foi adicionado trifenilfosfano paládio (0,03 g, 0,03 mmol) e continuada a desgaseificar a solução por 15 min. A mistura de reação foi aquecida a 120°C em um tubo de pressão por 45 min. A mistura de reação foi filtrada em celite e o filtrado foi removido sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc40% /Hexanos) para dar 150 mg of produto desejado: LCMS RT = 3,55 (M+H) 539,42.

2-((1*S*, 3*S*)-3-(5-fluor-2-(5-fluor-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexil)etanonitrila (979)

A uma solução de 2-((1*S*, 3*S*)-3-(5-fluor-2-(5-fluor-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-1-hidroxicicloexil)etanonitrila, 69b, (0,14 g, 0,26 mmol) em metanol(10 mL) foi adicionado metóxido de sódio

(0,06 g, 0,26 mmol). Após agitar em temperatura ambiente por 2 minutos, a mistura de reação foi diluída em EtOAc e salmoura. A fase orgânica separada foi seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (MeOH 10%/CH_2Cl_2) para dar 46 mg of produto desejado: ^{1}H NMR (300,0 MHz, MeOD) δ 8,65 (dd, *J* = 2,8, 9,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (dd, *J* = 2,0, 2,5 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 8,0, 15,8 Hz, 1H), 2,64 (s, 2H), 2,20 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 2,01 (dd, *J* = 3,4, 9,8 Hz, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 1H), 1,63 - 1,47 (m, 2H), 1,33 (dd, J = 3,6, 12,4 Hz, 1H) ppm; LCMS RT = 2,31 (M+H) 385,45.

Esquema Geral 70



(a) *terc*-butil *N*-(*N*-terc-butoxicarbonil-C-pirazol-1-il-carbonimidoil)carbamato, CH_2Cl_2 (b) 5-fluor-1-(p-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina, Na_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, dimetoxietano, 120°C (c) metóxido de sódio, THF, MeOH

Formação de *terc*-butil (*terc*-butoxicarbonilamino)((1*R*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexilamino)metilenocarbamato (70b)

A uma solução de (1*S*, 3*R*)-*N*1-(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-il)cicloexano-1,3-diamina, 70a, (0,122 g, 0,500 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi adicionado *terc*-butil *N*-(*N*-*terc*-butoxicarbonil-C-pirazol-1-il-carbonimidoil)carbamato (0,155 g, 0,500 mmol). A temperatura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 dias. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* e usada sem purificação adicional: ^{1}H NMR (300 MHz,

CDCl3) δ 11,51 (s, 3H), 8,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 3H), 7,88 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 5,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 4,28 - 4,18 (m, 4H), 2,48 (d, *J* = 11,7 Hz, 3H), 2,12 (d, *J* = 9,4 Hz, 3H), 1,87 (dd, *J* = 10,3, 3,5 Hz, 3H), 1,52 (s, 24H), 1,50 (s, 25H), 1,24 - 1,10 (m, 8H);

LCMS RT = 3,97 (M+H) 487,12.

Formação de *terc*-butil *N*-[*N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-fluor-2-[5-fluor-1-(*p*-tolilsulfonil)-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]cicloexil]carbamimidoil]-carbamato (70c)

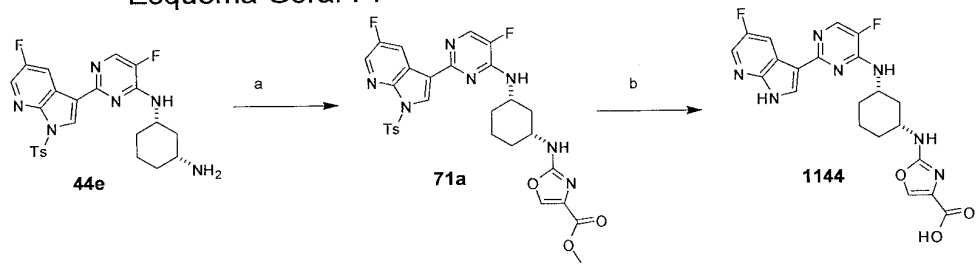
Desgaseificar uma solução de (Z)-*terc*-butil (*terc*-butoxicarbonilamino) ((1*R*, 3*S*)-3-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-ilamino)cicloexilamino) metilenocarbamato, 70b, (0,200 g, 0,411 mmol), 5-fluor-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-b]piridina, 44a, (0,205 g, 0,493 mmol) e Na_2CO_3 (0,616 mL de solução 2M, 1,232 mmol) em dimetoxietanp (15 mL) por 30 min. À mistura foi adicionado trifenilfosfano paládio (0,023 g, 0,021 mmol) e a mistura de reação foi aquecida em um tubo de pressão a 120°C por 45 min. A mistura de reação foi filtrada em uma almofada de celite e o filtrado concentrado *in vacuo*. Purificação empreendida ao resíduo resultante através de cromatografia de sílica gel (MeOH 10%/CH_2Cl_2) deu uma mistura contendo principalmente produto desejado que foi usado sem purificação adicional: LCMS RT = 2,30 (M+H) 641,02.

Formação de 1-((1*R*, 3*S*)-3-(5-fluor-2-(5-fluor-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)cicloexil)guanidina (1143)

A uma solução de *terc*-butil *N*-[*N*-[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-fluor-2-[5-fluor-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]cicloexil] carbamimidoil]carbamato, 70c, (0,100 g, 0,156 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado metóxido de sódio (0,033 g, 0,156 mmol) em temperatura ambiente. Depois de 1 minuto, a mistura de reação foi diluída em EtOAc e solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A fase orgânica foi seca em $MgSO_4$, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel para dar 95mg do produto desejado. A 10 ml de solução de MeOH do produto foi adicionado cloridrato/IPA (0,031 mL

de solução 5M, 0,156 mmol). A temperatura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, após o que o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar o produto, como sal de cloridrato: ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,63 (s, 1H), 8,40 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,78 - 3,53 (m, 1H), 2,41 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,28 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,18 - 1,98 (m, 2H), 1,69 (dd, *J* = 23,6, 11,8 Hz, 2H), 1,56 - 1,28 (m, 2H); LCMS RT = 1,45 (M+H) 387,06.

Esquema Geral 71



(a) DBU, metil 2-clorooxazol-4-carboxilato, DMF, 75°C (b) LiOH, THF

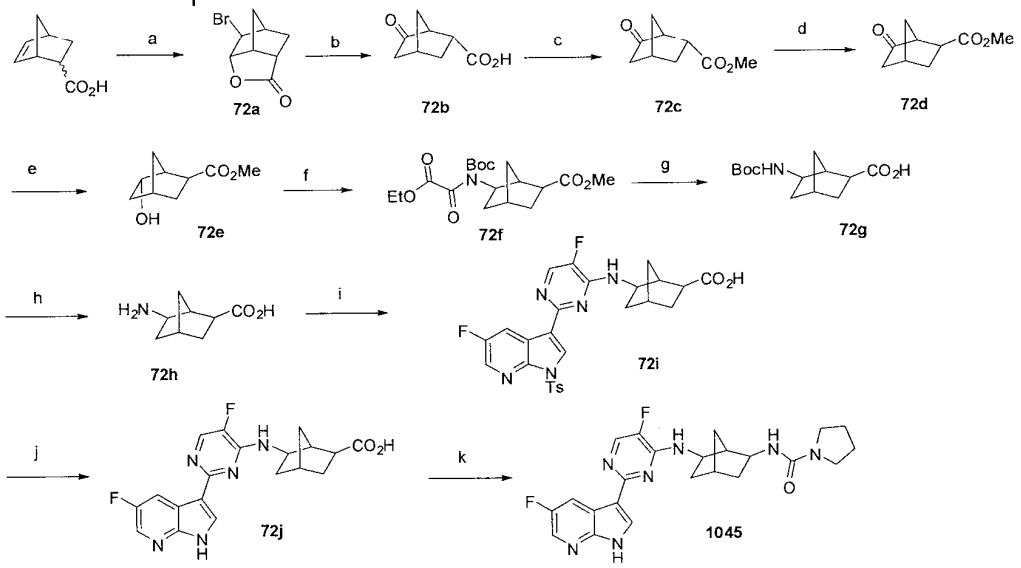
Formação de metil 2-((1*R*, 3*S*)-3-(5-fluor-2-(5-fluor-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)cicloexilamino)oxazol-4-carboxilato (71a)

A uma solução de (1*S*, 3*R*)-*N*1-[5-fluor-2-[5-fluor-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]cicloexano-1,3-diamina, 44e, (0,089 g, 0,178 mmol) em DMF (1,5 mL) foi adicionado metil 2-clorooxazol-4-carboxilato (0,031 g, 0,195 mmol), seguido por DBU (0,029 mL, 0,195 mmol). A mistura de reação foi deixada agitar em temperatura ambiente da noite para o dia. A reação foi aquecida para 75°C e deixada agitar por 3 horas. Adicionados mais 16 mg do éster de clorooxazole a reação foi aquecida a 75°C da noite para o dia. A mistura foi diluída em água e EtOAc. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca over $MgSO_4$, filtrada e evaporada até secagem. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (MeOH 0-20% /CH_2Cl_2) para dar 28 mg of produto desejado: LCMS RT = 3,73 (M+1) 624,12.

Formação de ácido 2-((1*R*, 3*S*)-3-(5-fluor-2-(5-fluor-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)cicloexilamino)oxazol-4-carboxílico (1144)

A uma solução de metil 2-[[(1*R*, 3*S*)-3-[[5-fluor-2-[5-fluor-1-(*p*-tolilsulfonil)-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]cicloexil]-amino]oxazol-4-carboxilato, 71a, (0,028 g, 0,045 mmol) em THF (1 mL) foi adicionado LiOH (1 mL de solução 1M, 1,000 mmol) e a mistura de reação foi aquecida para 130°C através de irradiação com micro-ondas. Após aquecer e agitar por 20 minutos, a mistura foi esfriada para temperatura ambiente. Todos os voláteis foram removidos sob uma corrente de nitrogênio e calor. O resíduo bruto foi suspenso em MeOH e algumas gotas de ácido trifluoracético foram adicionadas para protonar molécula (solução ocorre). A mistura foi filtrada e purificada através de HPLC de fase reversa (CH_3CN 5-95% /H_2O) para dar 5 mg do produto desejado como um sal de TFA: ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ8,83 (s, 1H), 8,67 - 8,09 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,18 (m, 5H), 1,34 (d, *J* = 29,6 Hz, 3H); LCMS RT = 1,78 (M+1) 456,07,

Esquema Geral 72



(a) $NaHCO_3$, Br_2, H_2O (b) NaOH (c) TMSCl, MeOH (d) metóxido de sódio, MeOH, 150°C (e) boroidreto de sódio, MeOH (f) etil 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-oxo-acetato, DEAD, PPh_3, 85°C (g) NaOH, MeOH (h) ácido trifluoracético, CH_2Cl_2, HCl 1N /éter (i) 5-fluor-3-(5-fluor-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, $^iPr_2NEt$, THF (j) hidróxido de lítio, THF (k) DPPA, Et_3N, pirrolidina

Formação de 6-bromohexaidro-2H-3,5-metanociclopenta[b]furan-2-ona (72a)

A uma solução de ácido biciclo[2,2,1]hept-5-eno-3-carboxílico (25,0 mL, 204,3 mmol) em $NaHCO_3$ (51,5 g, 612,9 mmol) em água foi adicionado bromo (32,7 g, 204,3 mmol) em gotas a 0°C. A solução foi agitada por 1 hora e extraída com éter, a fase orgânica foi lavada sucessivamente com solução de $Na_2S_2SO_3$ 1N e salmoura, e a fase orgânica foi então seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada *in vacuo* para dar 30 g de produto bruto que foi usado sem purificação adicional.

Formação de ácido 6-oxonorbornano-2-carboxílico (72b)

6-bromoexaidro-2*H*-3,5-metanociclopenta[b]furan-2-ona, 72a, (28,0 g, 129,0 mmol) foi tratada com NaOH (258,0 mL de solução 2M, 516,0 mmol) em H_2O (350 mL) por 2 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi acidificada com HCl concentrado, extraída com Et_2O. A fase orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (gradiente de MeOH 0-20%/CH_2Cl_2) para prover 16 g de ácido 6-oxonorbornano-2-carboxílico.

Formação de Endo metil 6-oxonorbornano-2-carboxilato (72c)

Uma solução de ácido 6-oxonorbornano-2-carboxílico, 72b, (16,0 g, 103,8 mmol) em metanol(350,0 mL) foi tratada com TMSCl (42,04 g, 49,11 mL, 387,0 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. Solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 10%/hexanos) para prover 12 g of *Endo* metil 6-oxonorbornane-2-carboxilato.

Formação de Exo metil 6-oxonorbornano-2-carboxilato (72d)

Endo metil 6-oxonorbornano-2-carboxilato, 72c, (3,5 g, 20,8 mmol) foi aquecido em um tubo vedado em metóxido de sódio (2,1 mL de solução 2M em metanol, 4,2 mmol) a 150°C for 17 horas. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (gradiente de EtOAc 0-16%/ hexanos) para dar 3,3 g de endo metil 6-oxonorbornano-2-carboxilato de partida como a primeira fração (tingimento com PMA) e 4,0 g do produto exo desejado como o segundo ponto. O material de partida recuperado foi tratado com as mesmas condições novamente

para gerar outro 1,0 g de exo-produto desejado.

Formação de metil 6-hidroxinorbornano-2-carboxilato (72e)

A uma solução de exo metil 6-oxonorbornano-2-carboxilato, 72d, (4,7 g, 27,9 mmol) em MeOH (50 mL) foi adicionado boroidreto de sódio (1,6 g, 41,9 mmol) em cinco porções a 0°C. TLC mostrou conversão completa após 2 horas. Solução de NH_4Cl aquosa saturada foi adicionada para extinguir a reação. O MeOH foi evaporado sob pressão reduzida e então a fase aquosa foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 0-100%/hexanos, Rf = 0,5 em EtOAc 50%/hexanos) para dar 3,96 g do produto desejado: ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4,23 - 4,06 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,37 (s, 1H), 3,03 (dd, *J* = 8,9, 5,5 Hz, 1H), 2,41 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,93 - 1,69 (m, 2H), 1,63 - 1,42 (m, 1H), 1,34 (ddt, *J* = 10,3, 3,2, 1,6 Hz, 1H), 1,20 (dd, *J* = 10,4, 0,7 Hz, 1H), 0,77 (dt, *J* = 12,6, 3,4 Hz, 1H).

Formação de metil 6-(*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-2-etoxi-2-oxoacetamido)biciclo [2,2,1]heptano-2-carboxilato (72f)

A uma solução fria (0° C) de metil 6-hidroxinorbornano-2-carboxilato, 72e, (3,2 g, 18,8 mmol) em THF (150 mL) foram adicionados etil 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-oxo-acetato (4,9 g, 22,6 mmol) e trifenilfosfina (5,9 g, 22,6 mmol) seguido pela adição em gotas de diisopropil azodicarboxilato (4,5 g, 22,6 mmoles). A reação foi então aquecida para 85°C e mantida nesta temperatura por 2 dias. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (gradiente de EtOAc 0-100% / hexanos) para prover 6 g of metil 6-(*N*-(terc-butoxicarbonil)-2-etoxi-2-oxoacetamido)biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato: LCMS 392,34 ($M+Na^+$); 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4,26 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,08 (dt, *J* = 14,3, 7,2 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H), 2,72 (s, 1H), 2,42 - 2,26 (m, 2H), 2,08 - 1,80 (m, 2H), 1,80 - 1,51 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,38 - 1,25 (m, 3H).

Formação de ácido 6-(*terc*-butoxicarbonilamino)norbornano-2-carboxílico (72g)

A uma solução de metil 6-[terc-butoxicarbonil-(2-etoxi-2-oxo-acetil)amino]norbornano-2-carboxilato, 72f, (0,80 g, 2,17 mmol) em metanol(20 mL) foi adicionado NaOH (4,33 mL de solução 2N, 8,66 mmol) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada da noite para o dia. A mistura foi diluída em HCl 0,5N em gelo e extraída duas vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas *in vacuo* para dar 600 mg of produto desejado que foi usado sem purificação adicional

Formação de ácido 6-aminobiciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico (72h)

Uma solução de ácido 6-(terc-butoxicarbonilamino)norbornano-2-carboxílico, 72g , em diclorometano (5 mL) foi tratada com ácido trifluoracético (5 mL) por 1 hora em temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto resultante foi dissolvido em 2 mL TFA e adicionado a uma solução de HCl 1N em Et_2O. Após agitar a mistura por 0,5 hora, o precipitado resultante foi filtrado e lavado com $_{Et2O}$ seco para dar ácido 6-aminobiciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico.

Formação de ácido 6-(5-fluor-2-(5-fluor-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico (72j)

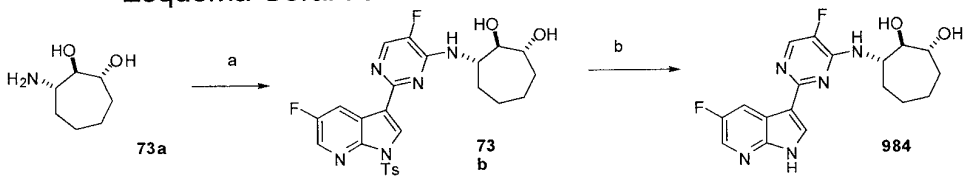
A uma solução de 5-fluor-3-(5-fluor-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol [2,3-b]piridina (0,187 g, 0,417 mmol) e ácido 6-aminobiciclo-[2,2,1]heptano-2-carboxílico, 72h, (0,080 g, 0,417 mmol) em THF (3 mL) foi adicionada diisopropiletilamina (0,291 mL, 1,670 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 80°C da noite para o dia. LiOH aquoso (3 mL de solução 2M, 6.000 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida por mais 7 horas. A mistura foi diluída com MeOH, neutralizada com ácido trifluoracético, filtrada e o filtrado resultante foi purificado através de cromatografia preparativa de HPLC para dar 50 mg de produto desejado.

Formação de *N*-[6-[[5-fluor-2-(5-fluor-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]norbornan-2-il]pirrolidino-1-carboxamida (1045)

A uma solução de ácido 6-[[5-fluor-2-(5-fluor-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]norbornano-2-carboxílico, 72j, (0,030 g,

0,078 mmol) em THF (0,375 mL) foram adicionados trietilamina (0,032 mL, 0,234 mmol) e (azido(fenoxi)fosforil)oxibenzeno (0,018 mL, 0,085 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 95°C por 2,5 horas, esfriada para 5°C e tratada com pirrolidina (0,010 mL, 0,117 mmol). A reação foi agitada por 3 dias em temperatura ambiente. A mistura de reação foi injetada diretamente em um sistema de HPLC preparatório para purificação para prover o produto como uma mistura racêmica. Os enantiômeros simples foram obtidos através de separação usando purificação quiral SFC para dar 5,7 mg do produto desejado bem como 1,4 mg do enantiômero.

Esquema Geral 73



73a 73 b 984

(a) $^{i}Pr_2NEt$, THF, refluxo (b) 1N LiOH, THF/H_2O, 130°C, micro-ondas

Formação de (1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-((5-fluor-2-(5-fluor-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)cicloeptano-1,2-diol (73b)

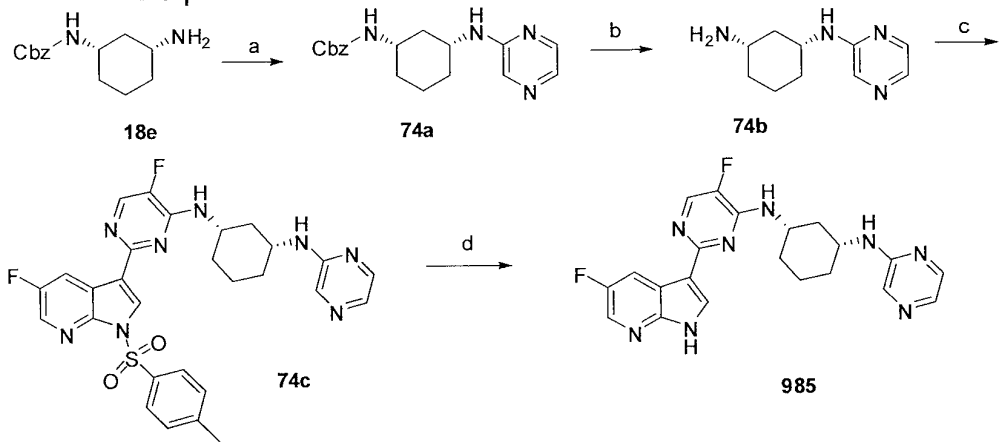
Aminodiol, 73a, foi sintetizado seguindo o procedimento da literatura (JOC 2009, 74, 6735). Aminodiol (0,040 mg), diisopropiletilamina (0,054 mL, 0,310 mmol) e 5-fluor-3-(5-fluor-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridina (0,139 g, 0,310 mmol) em THF foram refluxados da noite para o dia. A solução foi concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia de sílica gel (EtOAc 0-100% /CH_2Cl_2) para dar 43 mg de produto desejado como um sólido branco: ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8,40 (q, *J* = 2,8 Hz, 2H), 8,22 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,08 - 7,94 (m, 3H), 7,20 (d, *J* = 10,1 Hz, 3H), 5,26 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,21 - 3,99 (m, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,75 - 3,57 (m, 1H), 3,43 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,11 - 1,85 (m, 2H), 1,84 - 1,36 (m, 8H), 1,18 (s, 2H), 0,79 (dd, *J* = 15,0, 6,8 Hz, 2H). LCMS (+ H): M/Z = 530,29.

Formação de (1*R*, 2*R*, 3*S*)-3-((5-fluor-2-(5-fluor-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)cicloeptano-1,2-diol (984)

LiOH (0,5 mL de solução 1N, 0,5 mmoL) foi adicionado a (1*R*,

2*R*, 3*S*)-3-((5-fluor-2-(5-fluor-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)cicloeptano-1,2-diol, 73a, em THF (3 mL). A mistura de reação foi aquecida em micro-ondas a 130°C por 40 minutos. HCl (0,5 mL de solução 1,25 N em MeOH) e MeOH foram adicionados à mistura. A solução foi purificada através de HPLC preparativa (MeCN/H_2O 10-70%) para dar o produto desejado como sal de TFA. Neutralização e reacidificação com cloreto de hidrogênio (1N em MeOH) deram produto desejado (28 mg) como um sólido branco (sal de HCl): ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,52 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,62 - 4,35 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 2,11 - 1,43 (m, 8H); ^{19}F NMR (282 MHz, MeOD) δ -137,38 - -137,51 (m, 1H), -156,06 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H); LCMS (+ H): M/Z = 376,28.

Esquema Geral 74



(a) CuI, 2-(2- metilpropanoil)cicloexanona, DMF (b) H_2, Pd/C, MeOH (c) 5-fluor-3-(5-fluor-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(p-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridina (d) 1N LiOH, THF/H_2O, 130°C micro-ondas

Formação de benzil ((1*S*, 3*R*)-3-(pirazin-2-ilamino)cicloexil)carbamato (74a)

Uma suspensão de CuI (0,006 g, 0,030 mmol), benzil *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-aminociclo-hexil]carbamato, 18e, (0,075 g, 0,302 mmol) e carbonato de césio (0,197 g, 0,604 mmol) em DMF foi evacuada e novamente completada com nitrogênio múltiplas vezes. 2-Iodopirazina (0,036 mL, 0,362 mmol) e 2-(2- metilpropanoil)cicloexanona (0,020 mL g, 0,121 mmol) foram então adicionadas e a reação foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. A reação foi diluída em acetato de etila e bicarbonato de sódio aquoso

saturado. A fase orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (MeOH 0-10%/CH_2Cl_2) para dar 40 mg do produto desejado como sólido amarelo.

Formação de (1*R*, 3*S*)-*N*1-(pirazin-2-il)cicloexano-1,3-diamina (74b)

A uma solução de benzil *N*-[(1*S*, 3*R*)-3-(pirazin-2-ilamino)cicloexil]carbamato, 74a, (0,040 g, 0,123 mmol) em metanol(10 mL) foi adicionado Pd 10%/C (0,043 g, 0,040 mmol) e a suspensão resultante foi agitada sob uma atmosfera de hdirogênio port três horas até que LCMS indicou término da reação. Uma solução foi filtrada através de um leito de celite e concentrada *in vacuo* para dar um sólido amarelo, que foi usado sem purificação adicional.

Formação de (1*S*, 3*R*)-*N*1-(5-fluor-2-(5-fluor-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)-*N*3-(pirazin-2-il)cicloexano-1,3-diamina (74c)

Uma solução de (1*R*, 3*S*)-*N*1-pirazin-2-ilcicloexano-1,3-diamina 74b, diisopropiletilamina (0,30 mmol) e 5-cloro-3-(5-fluor-4-metilsulfinil-pirimidin-2-il)-1-(*p*-tolilsulfonil)-pirrol[2,3-b]piridina (0,06 g, 0,13 mmol) em THF (3 mL) foi refluxada da noite para o dia. A mistura foi então concentrada *in vacuo* e o resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (gradiente de MeOH 0-20% /CH_2Cl_2) para dar 39 mg of produto desejado: ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8,91 - 8,72 (m, 1H), 8,50 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 8,38 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 14,8, 5,9 Hz, 3H), 7,88 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 16,6, 7,1 Hz, 3H), 5,91 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,98 (t, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,59 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,34 - 2,09 (m, 2H), 1,99 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 1,72 (dd, *J* = 26,6, 13,1 Hz, 1H), 1,48 - 1,08 (m, 4H).

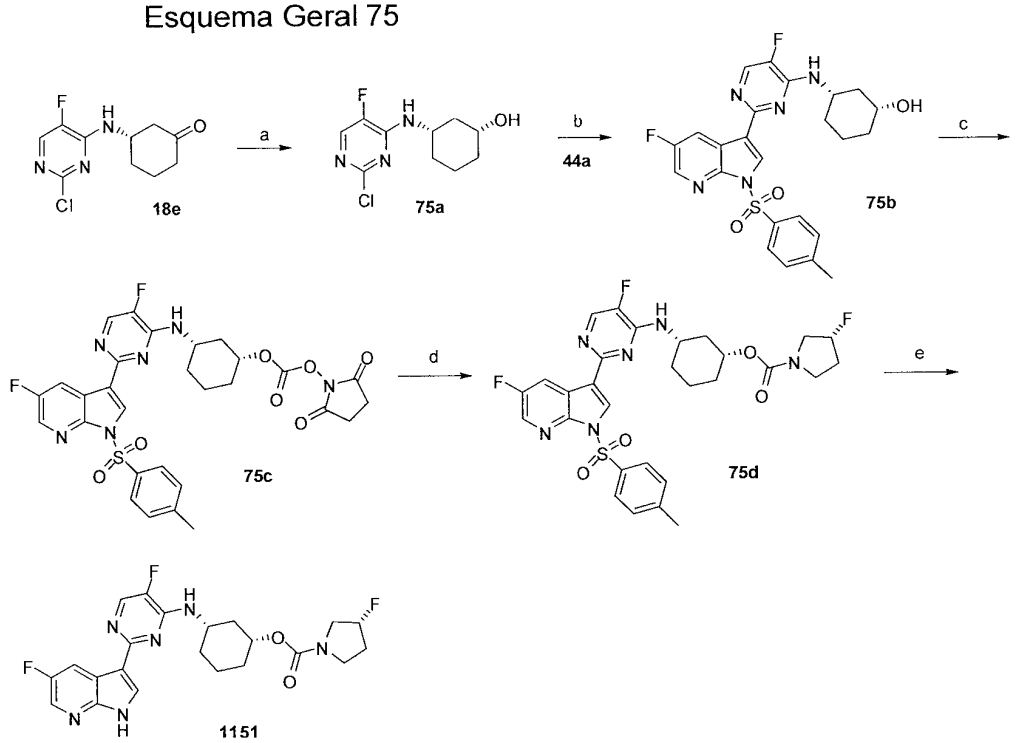
LCMS (+ H): M/Z = 593,25.

Formação de (1*S*, 3*R*)-*N*1-(5-fluor-2-(5-fluor-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)-*N*3-(pirazin-2-il)cicloexano-1,3-diamina (985)

LiOH (0,3 mL de solução 1N, 0,3 mmoL) foi adicionado a uma solução de (1*S*, 3*R*)-*N*1-(5-fluor-2-(5-fluor-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-

il)pirimidin-4-il)-*N*3-(pirazin-2-il)cicloexano-1,3-diamina, 74c, (35 mg) em THF (3 mL) e a reação foi aquecida no micro-ondas a 130°C por 40 minutos. Uma solução de HCl (0,5 mL de 1,25N em MeOH) foi adicionada e a solução resultante foi purificada através de HPLC Gilson (MeCN/H_2O 10-70% em 8 min) para dar produto de sal de TFA puro. Neutralização e reacidificação com cloreto de hidrogênio (1,25 N em MeOH) deram 23 mg do sal de HCl do produto desejado como um sólido amarelo claro: ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,76 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 4,51 (m, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,16 - 3,92 (m, 1H), 2,35 - 2,14 (m, 2H), 2,09 (m, *J* = 13,8 Hz, 1H), 1,63 (d, *J* = 11,8 Hz, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, MeOD) δ -155,25 (s, 1H); LCMS (+ H): M/Z = 439,24.

Esquema Geral 75



(a) $NaBH_4$, MeOH (b) 5-fluor-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, 2-Me-THF, água, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, XFos, Tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, refluxo (c) bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato, $^iPr_2NEt$, CH_3CN (d) (3*R*)-3-fluorpirrolidina, , $^iPr_2NEt$, CH_3CN (e) LiOH 2N, THF

Formação de (1*R*, 3*S*)-3-((2-cloro-5-fluorpirimidin-4-

il)amino)cicloexanol (75a)

Misturada (3*S*)-3-[(2-Cloro-5-fluor-pirimidin-4-il)amino]cicloexanona, 18e, (1,05 g, 4,31 mmol) em MeOH (20 mL) e diclorometano (10 mL) e esfriada para -78°C usando um banho de gelo seco/acetona externo e monitorado com um termômetro interno. Após 30 minutos, $NaBH_4$ (0,16 g, 4,31 mmol) foi adicionado em uma porção e agitação continuada (exoterma leve) e então esfriado de volta para -78° C. A reação foi monitorada através de HPLC quanto ao consumo de material de partida uma vez que ela foi deixada aquecar para temperatura ambiente da noite para o dia. A reação foi diluída com salmoura e EtOAc. A fase orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel para dar 1,0g de um sólido espumante incolor. Método LCMS m201: CH_3CN 10-90 /H_2O, Modificador de Ácido Fórmico, 5 minutos, (C18); RT = 2,08min, MH+ = 246,21.

Formação de (1*R*, 3*S*)-3-((5-fluor-2-(5-fluor-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)cicloexanol (75b)

K_3PO_4 (2,59 g, 12,21 mmol) em água (6 mL) e 2-Me-THF (20 mL) foi purgado com um fluxo de nitrogênio por 30 min. Adicionados (1*R*,3*S*)-3-[(2-cloro-5-fluor-pirimidin-4-il)amino]cicloexanol, 75a, (1,00 g, 4,07 mmol) e 5-fluor-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, 44a, (2,03 g, 4,88 mmol) e então purgados com nitrogênio por mais 15 min. A reação foi então aquecida para 70°C e então carregada com Tris(dibenzilidenoacetone)dipaládio (0,07 g, 0,08 mmol) e X-Fos (0,14 g, 0,28 mmol) sob nitrogênio. (Notar mudança de cor de púrpura para verde escuro. A reação foi aquecida para refluxo por 1 h e 20 min. A reação foi esfriada lentamente para temperatura ambiente da noite para o dia. A mistura foi tratada com 100 mL de salmoura e 100 mL de acetato de etila e separadas as duas camadas. A fase aquosa foi extraída novamente com EtOAc (50 mL). As camadas orgânicas combinadas e passadas por uma almofada de fluoruracila, secas em Na_2SO_4, decantadas e removido o solvente através de rotoevaporação para dar produto bruto que foi então purificado através de cromatografia de sílica gel (EtOAc /Hexanos) para dar o

produto desejado.

2,5-dioxopirrolidin-1-il ((1*S*, 3*R*)-3-((5-fluor-2-(5-fluor-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)cicloexil) carbonato (75c)

A uma solução de (1*R*, 3*S*)-3-((5-fluor-2-(5-fluor-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirimidin-4-il)amino)cicloexanol, 75b, (0,50 g, 1,00 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (1,40 mL, 10,01 mmol) foi adicionado bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato (1,28 g, 5,01 mmol) em CH_3CN (4 mL) e agitado em temperatura ambiente da noite para o dia. A mistura de reação foi usada como é na reação seguinte. Uso do método de LCMS, m201:10-90 CH_3CN/H_2O, modificador de Ácido Fórmico, 5 minutos, (C18); RT = 3,73min, MH+ = 641,43 (forte).

Formação de (*R*)-(1*S*, 3*R*)-3-((5-fluor-2-(5-fluor-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)cicloexil 3-fluorpirrolidino-1-carboxilato (75d)

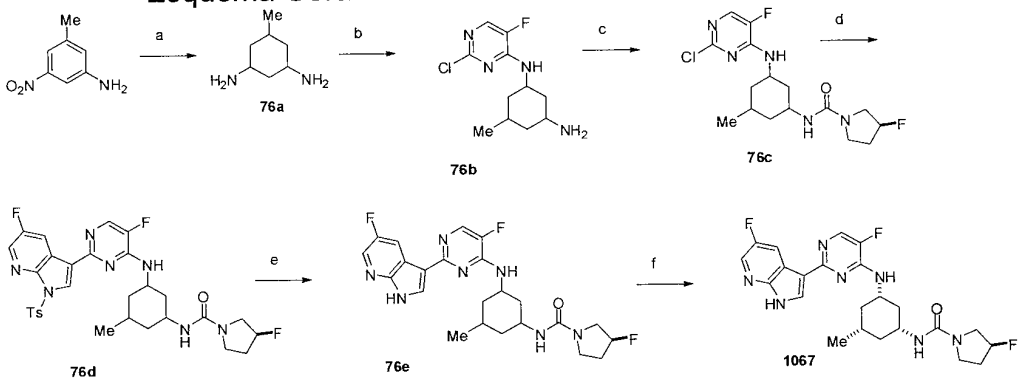
A (2,5-dioxopirrolidin-1-il) [(1*R*, 3*S*)-3-[[5-fluor-2-[5-fluor-1-(*p*-tolilsulfonil)pirrol[2,3-b]piridin-3-il]pirimidin-4-il]amino]cicloexil] carbonato, 75c, (0,125 g, 0,195 mmol) já em acetonitrila foi adicionada (3*R*)-3-fluorpirrolidina (0,445 g, 4,991 mmol) e a temperatura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 20 horas. A reação foi monitorada através de HPLC até que nenhum material de partida restasse. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* e foi levada para a próxima reação sem purificação adicional.

Formação de (*S*)-(1*S*, 3*R*)-3-((5-fluor-2-(5-fluor-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirimidin-4-il)amino)cicloexil 3-fluorpirrolidino-1-carboxilato (1151)

A uma solução de (*R*)-(1*S*, 3*R*)-3-((5-fluor-2-(5-fluor-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)cicloexil 3-fluorpirrolidino-1-carboxilato bruto, 75d, (0,119 g, 0,019mmol) em THF (2mL) foi adicionado LiOH 2N 5mL (10 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 50°C por 2 horas. A mistura foi diluída em cloreto de amônio saturado aquoso (2 mL) e extraída com EtOAc (2 x 10mL), seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado em HPLC semipreparativa, CH_3CN/H_2O 10-70%. Três rodadas; frações homogêneas foram combinadas

e o solvente removido sob uma corrente de nitrogênio e então removido solvente residual em rotoevaporador para dar 74 mg do produto desejado: LCMS RT = 2,15 min (M+H) 461,51.

Esquema Geral 76



(a) Rh/Al_2O_3, H_2O, 100°C, 105 atm H_2, 19 hs (b) 2,4-dicloro-5-fluorpirimidina, IPA, MeCN, temperatura ambiente (c) CDI, $^iPr_2NEt$, (*S*)-3-fluorpirrolidina, THF, RT, 2 dias (d) 5-fluor-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina, MeTF, K_3PO_4, X-Fos, Pd_2dba_3, H_2O, micro-ondas, 120°C, 20 minutos (e) 25% NaOMe in MeOH, RT, 30 min. (f) separação de SFC

Formação de 5-metilcicloexano-1,3-diamina (76a)

A 3-metil-5-nitroanilina (10,0 g, 65,7 mmol) foi adicionada à água (146 ml) e tratada com HCl 6N (22,5 ml, 135,0 mmol) e Ródio 5% em Alumina (1,9 g, 0,9 mmol). A mistura foi carregada para 105 atm de Hidrogênio e aquecida para 100° C por 19 horas. A reação foi esfriada e filtrada em celite e concentrada até secar para dar bicloridrato de 5-metilcicloexano-1,3-diamina (12,9 g, 64,5 mmol) como uma mistura racêmica. O sal (6,5 g, 32,5 mmoles) foi dissolvido em álcool isopropílico (100 ml) e acetonitrila (100 ml) e tratado com carbonato de potássio (25,2 g, 182,0 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia, filtrada através de celite e concentrada *in vacuo* para dar 2,2 g of 5-metilcicloexano-1,3-diamina como um óleo marrom racêmico: LCMS RT = 0,41 (M+1) 128,9

Formação de N^1-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-il)-5-metilcicloexano-1,3-diamina (76b)

A uma solução de 5-metilcicloexano-1,3-diamina, 76a, (2,2 g,

17,2 mmol) em álcool isopropílico (40 ml) e acetonitrila (40 ml) foi adicionada 2,4-dicloro-5-fluorpirimidina (1,4 g, 8,6 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia, concentrada até secar e purificada através de sílica gel eluida com metanol 1-20%/diclorometano para dar 0,6 g N^1-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-il)-5-metilcicloexano-1,3-diamina racêmica: ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7,85 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,07 (ddd, J = 11,9, 7,9, 4,1 Hz, 1H), 3,54 (qd, J = 11,3, 4,2 Hz, 1H), 2,82 (tt, J = 11,4, 3,7 Hz, 1H), 2,16 (dd, *J* = 15,0, 13,0 Hz, 1H), 1,89 (t, *J* = 13,4 Hz, 2H), 1,50 (dd, *J* = 76,0, 21,9 Hz, 2H), 1,10 (dt, *J* = 17,9, 9,0 Hz, 1H), 0,99 (dd, *J* = 8,5, 5,0 Hz, 3H), 0,81 (ddd, *J* = 23,8, 12,0, 8,2 Hz, 1H); LCMS RT = 1,24 (M+1) 259,1.

Formação de (3*S*)-*N*-(3-((2-cloro-5-fluorpirimidin-4-il)amino)-5-metilcicloexil)-3-fluorpirrolidino-1-carboxamida (76c)

A uma solução de N^1-(2-cloro-5-fluorpirimidin-4-il)-5-metilcicloexano-1,3-diamina, 76b, (0,14 g. 0,54 mmol) em THF (2,5 ml) foram adicionados carbonildiimidazol (0,10 g, 0,60 mmol) e ^{i}Pr$_2$NEt (0,28 mL, 1,62 mmol). A reação foi envelhecida 2 horas em temperatura ambiente e tratada com cloridrato de (*S*)-3-fluorpirrolidina (0,07 g, 0,54 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 dias e então concentrada até secar para dar 202 mg de (3*S*)-*N*-(3-((2-cloro-5-fluorpirimidin-4-il)amino)-5-metilcicloexil)-3-fluorpirrolidine-1-carboxamida que foi usada sem purificação: LCMS RT = 2,46 (M+1) 374,2, (M-1) 372.

Formação de (3*S*)-3-fluor-*N*-(3-((5-fluor-2-(5-fluor-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metilcicloexil)pirrolidino-1-carboxamida (76d)

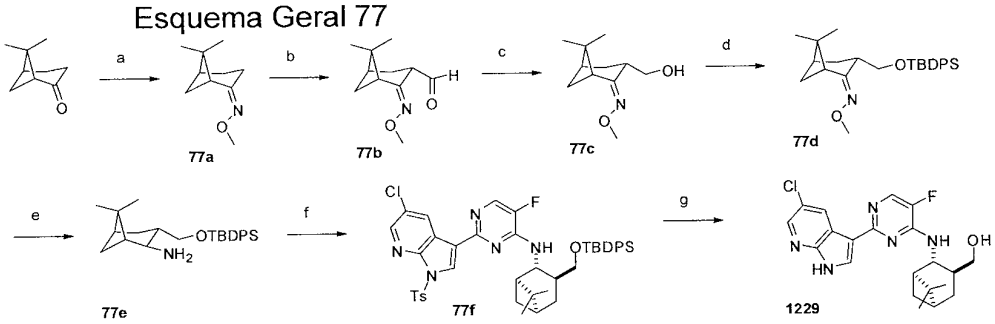
A uma solução de (3*S*)-*N*-(3-((2-cloro-5-fluorpirimidin-4-il)amino)-5-metil-cicloexil)-3-fluorpirrolidino-1-carboxamida, XXc, (0,101 g, 0,270 mmol) em 2-metiltetraidrofurano (4 ml) foram adicionados fosfato de potássio (0,090 g, 0,950 mmol) em água (1,2 ml), x-fos (0,027 g, 0,057 mmol) e Pd_2dba_3 (0,015 g, 0,016 mmol). A reação foi aquecida em um micro-ondas a 120°C, por 20 minutos, e a fase orgânica foi filtrada em uma almofada de florisila e o filtrado concentrado *in vauco*. O bruto foi purificado em sílica gel eluída com EtOAc para dar 127 mg de (3*S*)-3-fluor-*N*-(3-((5-fluor-2-(5-fluor-1-

tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metilcicloexil)pirrolidino-1-carboxamida racêmica: LCMS RT = 3,58 (M+1) 628,3, (M-1) 626.

Formação de (*S*)-3-fluor-*N*-((1*R*, 3*S*, 5*R*)-3-((5-fluor-2-(5-fluor-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metilcicloexil)pirrolidino-1-carboxamida (76e)

A uma solução de (3*S*)-3-fluor-*N*-(3-((5-fluor-2-(5-fluor-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metilcicloexil)pirrolidino-1-carboxamida, 76d, (0,090 g, 0,143 mmol) em MeOH (2,5 ml) foi adicionado metóxido de sódio 25% em metanol (2 ml). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e extinta com NH_4Cl aquoso saturado. O metanol foi removido *in vacuo* e o resíduo foi extraído com EtOAc e água. Os orgânicos foram secos em sulfato de sódio e concentrados até secagem. O racemato bruto resultante foi purificado através de separação de SFC em uma coluna quiral. O segundo pico foi concentrado *in vacuo* para dar 32 mg de (*S*)-3-fluor-*N*-((1*R*, 3*S*, 5*R*)-3-((5-fluor-2-(5-fluor-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-5-metilcicloexil)pirrolidino-1-carboxamida enantiomericamente pura como um sólido branco: LCMS RT = 1,89 (M+1) 474,2, (M-1) 472,4; SFC RT = 3,2 min., 15% MeOH @ 5mL/min em um ODH (4,6*100), 100 bar, 35C, 220nm; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,26 (s, 1H), 8,41 (dd, *J* = 9,9, 2,8 Hz, 1H), 8,32 - 8,18 (m, 2H), 8,14 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 53,6 Hz, 1H), 4,35 - 4,00 (m, 1H), 3,81 - 3,09 (m, 12H), 2,24 - 1,77 (m, *J* = 41,2, 26,1, 10,6 Hz, 4H), 1,74 - 1,51 (m, 1H), 1,51 - 1,22 (m, 1H), 1,14 - 0,70 (m, 4H).

Esquema Geral 77



(a) (*R*)-nopinona, cloridrato de *O*-metilidroxilamina, piridina, EtOH (b) nBuLi, THF, -78°C, etilformato (c) $NaBH_4$, MeOH (d) TBDPSCl, imidazol, DMF (e) BH_3-THF, THF, 75°C (f) 5-cloro-3-(5-fluor-4-

(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, $^{i}Pr_2NEt$, 75°C (g) HCl, dioxana

Formação de (1*R*, 5*S*)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-ona O-metil oxima (77a)

A uma solução de (1*S*, 5*R*)-6,6-dimetilnorpinan-2-ona (3,09 g, 22,35 mmol) em etanol (70 mL) foram adicionados cloridrato de *O*-metilidroxilamina (2,05 g, 24,59 mmol) e piridina (1,29 mL, 15,92 mmol). A mistura de reação aquecida para 80°C por 4 horas. Solvente removido sob pressão reduzida. Resíduo diluído com HCl 1N e extraído duas vezes com éter. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com $NaHCO_3$ saturado, secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas *in vacuo* para dar 3,36 g de um óleo incolor (mistura de isômeros de oxima) que foi usado sem purificação adicional.

Formação de (1*R*, 3*S*, 5*R*)-2-(metoxiimino)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptano-3-carbaldeído (77b)

A uma solução fria (-78°C) de (1*R*, 5*S*)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-ona O-metil oxima, 77a, (1,27 g, 7,59 mmol) em THF (33 mL) foi adicionada em gotas uma solução de n-butillítio ((3,34 mL de solução 2,5 M em hexanos, 8,35 mmol). Após agitar a mistura por 20 min a -78°C, formato de etila (0,61 mL, 7,59 mmoles) foi adicionado em gotas. A mistura de reação foi agitada a -78°C por 3 horas e então extinta despejando em solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A mistura foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (Gradiente de EtOAc 0-20% / hexanos) para dar 810 mg de óleo amarelo: LCMS RT = 3,54 (M+H) 196,28.

Formação de (1*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(hidroximetil)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-ona O-metil oxima (77c)

A uma solução de (1*R*, 3*S*, 5*R*)-2-(metoxiimino)-6,6-dimetilbiciclo [3,1,1]heptano-3-carbaldeído, 77b, (0,70 g, 3,58 mmol) em metanol (15 mL) foi adicionado boroidreto de sódio (0,16 g, 4,30 mmol). Após agitar em temperatura ambiente por 30 minutos, a reação foi diluída em solução de NaH-

CO_3 aquosa saturada e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (Gradiente de EtOAc 0-50%/ hexanos) para dar 330 mg do álcool desejado como mistura de isômeros de oxima.

Formação de (1*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,1]heptan-2-ona O-metil oxima (77d)

A uma solução de (1*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(hidroximetil)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]-heptan-2-ona *O*-metil oxima, 77c, (0,32 g, 1,60 mmol) em DMF (6 mL) foram adicionados *terc*-butilclorodifenilsilano e (0,55 g, 2,00 mmol) e imidazol (0,22 g, 3,20 mmol). A temperatura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A reação foi diluída em solução de NH_4Cl aquosa saturada e extraída duas vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com salmoura, secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de sílica gel (Gradiente de EtOAc 0-15%/hexanos) para dar 200 mg de um isômero de oxima e 197 mg de segundo isômero de oxima.

Formação de (1*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,1]heptan-2-amina (77e)

A uma solução de (1*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,1]heptan-2-ona O-metil oxima, 77d, (0,20 g, 0,46 mmol) em THF (3 mL) foi adicionado borano-THF (1,38 mL de solução 1 M, 1,38 mmol). A reação foi aquecida para 75°C por 18 horas. A mistura foi diluída em NaOH 1N (50 mL) e extraída duas vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradsa *in vacuo* para dar 178 mg de um óleo incolor que foi usado sem purificação adicional: LCMS RT = 2,53 (M+H) 408,54.

Formação de *N*-((1*R*, 2*S*, 3*S*, 5*R*)-3-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-il)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina (77f)

A uma solução de (1*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,1]heptan-2-amina, 77e, (0,20 g, 0,46 mmol) e 5-cloro-3-(5-fluor-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,14 g,

0,30 mmol) em DMF (1,5 mL) foi adicionada diisopropiletilamina (0,11 mL, 0,61 mmol). A reação foi aquecida para 75°C for 18 horas. A mistura foi diluida em solução de NH_4Cl aquosa saturada e extraída duas vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com salmoura, secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (gradiente de 0-5% MeOH/CH_2Cl_2) para dar 78 mg do produto desejado.

Formação de ((1*R*, 2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-((2-(5-cloro-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-il)amino)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-il)metanol (1229)

A uma solução de *N*-((1*R*, 2*S*, 3*S*, 5*R*)-3-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-il)-2-(5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluorpirimidin-4-amina, 77f, (0,037 g, 0,046 mmol) em acetonitrila (1,1 mL) foi adicionado HCl (0,221 mL de uma solução 4 M em dioxana, 0,883 mmol). A mistura foi aquecida para 70° C por 18 h, tempo durante o qual um precipitado se formou. A reação foi concentrada *in vacuo* e triturada três vezes com CH_3CN para dar 4 mg do produto desejado como um sólido branco: ^{1}H NMR (300,0 MHz, MeOD) δ8,72 - 8,64 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 2,33 - 2,26 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 1H), 1,28 - 1,25 (m, 7H) e 1,19 (s, 3H) ppm; LCMS RT = 3,13 (M+H) 416,42.

Ensaio Antiviral para Influenza

Ensaios antivirais foram realizados usando dois métodos baseados em célula:

Uma modificação de placa de microtitulação de 384 cavidades do método de ensaio de efeito citopático padrão (CPE) foi desenvolvida, similar àquela de Noah e outros (*Antiviral Res.* 73:50-60, 2006). Em suma, células MDCK foram incubadas com compostos de teste e vírus influenza A (A/PR/8/34), em uma multiplicidade baixa de infecção (MOI aproximada = 0,005) por 72 horas a 37°C e a viabilidade celular foi medida usando detecção de ATP (CellTiter Glo, Promega Inc.). Cavidades controle contendo célu-

las e vírus mostram morte celular enquanto cavidades contendo células, vírus e compostos antivirais ativos mostram sobrevivência celular (proteção celular). Concentrações diferentes de compostos de teste foram avaliadas, em quadruplicata, por exemplo, em uma faixa de aproximadamente 20 µM a 1 nM. Curvas de dose-resposta foram preparadas usando métodos de ajuste de curva de 4 parâmetros, e a concentração de composto de teste resultando em 50% de proteção celular, ou equivalente de sobrevivência de célula para 50% das cavidades não-infectadas, foi relatada como a IC_{50}.

Um segundo ensaio antiviral baseado em célula foi desenvolvido, o qual depende da multiplicação de moléculas de RNA específicas de vírus nas células infectadas, com níveis de RNA sendo diretamente medidos usando o DNA de cadeia ramificada (bDNA), método de hibridização Wagaman e outros, *J. Virol. Method.,* 105:105-114, 2002). Neste ensaio, as células são inicialmente infectadas em cavidades de uma placa de microtitulação de 96 cavidades, o vírus é deixado replicar nas células infectadas e espalhado para rodadas adicionais de células, então as células são lisadas e o teor de RNA viral é medido. Este ensaio é parado antes que o ensaio CPE, geralmente após 18-36 horas, enquanto todas as células alvo estão ainda viáveis. RNA viral é quantificado através de hibridização de lisatos de cavidade para sondas de oligonucleotídeo específicas fixadas a cavidades de uma placa de ensaio, então amplificação do sinal através de hibridização com sondas adicionais ligadas a uma enzima repórter, de acordo com as instruções do fabricante do estojo (Quantigene 1.0, Panomics, Inc.). RNA viral de menos filamento é medido usando sondas projetadas para o gene de hemaglutinação do tipo A de consenso. Cavidades controle contendo células e vírus foram usadas para definir o nível de replicação viral de 100% e as curvas de dose resposta para compostos de teste antiviral foram analisadas usando métodos de ajuste de curva de 4 parâmetros. A concentração de composto de teste resultando em níveis de RNA virais iguais àqueles de 50% das cavidades controle foi relatada como EC_{50}.

Métodos de cultura de Vírus e Célula: células de rim Madin-Darby (CCL-34 American Type Culture Collection) foram mantidas em Meio

da Eagle Modificado com da Dulbecco (DMEM) suplementado com L-glutamina 2 mM, 1.000 U/ml de penicilina, 1.000 ug/ml de estreptomicina, HEPES 10 mM e meio de bovino fetal 10%. Para o ensaio de CPE, no dia anterior ao ensaio, as células foram suspensas através de tripnização e 10.000 células por cavidade foram distribuídas a cavidades de uma placa de 384 cavidades em 50 µl. No dia do ensaio, células aderentes foram lavadas com três mudanças de DMEM contendo 1 ug/ml de tripsina tratada com TPC, sem soro bovino fetal. Os ensaios foram iniciados com a adição de $TCID_{50}$ 30 de vírus e composto de teste, em meio contendo 1 µg/ml de tripsina tratada com TPCK, em um volume final de 50 µl. As placas foram incubadas por 72 horas a 37°C em uma atmosfera de CO_2 5%, umidificada. Alternativamente, as células foram cultivadas em DMEM + soro bovino fetal como acima, mas no dia do ensaio elas foram tripnizadas, lavadas 2 vezes e suspensas em meio celular MDCK EX-Cell livre de soro (SAFC Biosciences, Lenexa, KS) e plaqueadas em cavidades a 20.000 células por cavidade. Essas células foram então usadas para ensaio após 5 horas de incubação, sem a necessidade de lavagem.

Vírus influenza, linhagem A/PR/8/34 (adaptado à cultura de tecido), foi obtido da ATCC (VR-1469). Estoques de vírus de passagem baixa foram preparados em células MDCK usando métodos padrão (*WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance*, 2002) e medidas de $TCID_{50}$ foram feitas testando diluições seriais em células MDCK no formato de ensaio CPE de 384 cavidades, acima, e cálculo dos resultados usando o método Karbor.

Valores IC_{50} médios (média de todos) para certos compostos específicos são sumarizados nas Tabelas 1-5:

A: IC_{50} (média para todos) < 5 µM;

B 5 µM ≤ IC_{50} (média para todos) ≤ 20 µM;

C IC_{50} (média para todos) > 10 µM;

D IC_{50} (média para todos) > 20 µM;

E IC_{50} (média para todos) > 3,3 µM.

Valores EC_{50} médios (média para todos) para certos compostos

são também sumarizados nas Tabelas 1-5:

A: EC_{50} (média para todos) < 5 μM;

B 5 μM ≤ EC_{50} (média para todos) ≤ 10 μM;

C EC_{50} (média para todos) > 3,3 μM;

D EC_{50} (média para todos) > 10 μM.

Como pode ser visto nas Tabelas 1-5, vários compostos da invenção mostraram efeito positivo sobre a sobrevivência de células infectadas com A/PR/8/34 e efeito inibidor sobre a replicação de vírus influenza A/PR/8/34. Valores de IC_{50} e EC_{50} exemplares são como segue: o Composto 428 tinha 0,03 μM de IC_{50}; o Composto 895 tinha 0,0008 μM de IC_{50} e 0,001 μM de EC_{50}; o Composto 833 tinha 5,6 μM de IC_{50} e 3,5 μM de EC_{50}.

Tabela 1: Dados de IC_{50}, EC_{50}, NMR e LCMS dos Compostos da Figura 3:

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
1		A	411,38	2,69	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 - 8,16 (m, 2H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,33 (t, J = 4,4 Hz, 0,25H), 6,15 (t, J = 4,3 Hz, 0,5H), 5,96 (t, J = 4,3 Hz, 0,25H), 4,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,81 (ddd, J = 15,5, 4,2, 4,2 Hz, 2H), 2,30 - 2,20 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,72 - 1,61 (m, 2H) e 1,49 - 1,36 (m, 1H) ppm
2			475	3,58	1H NMR (CD3OD): 1,1-1,3 (3H, m), 1,40-1,50 (3H, m), 1,55-2,10 (4H, m), 2,40-2,45 (1H, m), 3,3-3,5 (2H, m), 3,75-4,10 (4H. m). 5,4-5,5 (1H. m), 8,05-8,20 (3H, m), 8,70-8,80 (1H, m)
3			446,14	2,96	1H NMR (DMSO): 1,39 (4H, m), 1,542 (1H, m), 1,74 (2H, m), 2,33 (1H, m), 2,61 (1H, m), 2,88 (1H, m), 4,18 (1H, m), 4,37 (1H, m), 5,21 (1H, m), 6,84 (2H, d), 7,33 (2H, d), 7,60 (2H, m), 8,23 (3H, m), 8,63 (1H, d), 12,33 (1H, s)
4	D		327	1,2	500MHz, MeOD-d4: 8,83(dd,1H), 8,45(s,1H), 8,42(dd,1H), 8,32(d,1H),7,65(d,2H), 7,42(dd,1H), 7,18(d,2H), 4,55(m,1H), 3,4(m,1H), 2,3(s,3H),2,2(m,2H), 1,95(m,2H), 1,5(m,4H)
5			385,3	1,74	

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
6			401,3	1,68	
7	D		371,1	1,63	
8			421,1	1,82	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 12,98 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,81 - 3,43 (m, 4H), 2,36 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,62 (s, 6H), 0,00 (TMS)
9			403,1	1,69	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 13,01 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,85 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,29 - 5,05 (m, 1H), 3,86 - 3,16 (m, 4H), 1,65 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 1,60 (s, 6H), 0,00 (TMS)
10			403,1	1,74	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 12,99 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,29 - 5,05 (m, 1H), 3,87 - 3,15 (m, 4H), 1,64 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,59 (s, 6H), 0,00 (TMS)
11	A	A	362,2	1,8	
12	D		376,2	1,9	
13	A		362,2	1,8	
14	B	A			(400 MHz, DMSO-d6): 12,80 (s, troca-do com D2O, 1H), 8,82 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,46 (d amplo, J=6,4 Hz, trocado com D2O, 1H),4,82 (d, J=3,6 Hz, 1H), 4,27 (quintet, J=6,4 Hz, 1H), 4,14 (quintet, J=5,6 Hz, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,94-1,77 (m, 1H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H).
15	B	A	461,3	2,68	H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 12,32 (s, 1 H), 8,72 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,19 - 8,15 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 3,89 (s, 1 H), 3,69 (s, 1 H), 3,53 - 3,45 (m, 2 H), 3,45 (s, 1H), 2,89 - 2,49 (m, 2 H), 1,90-1,68 (m, 3 H), 1,28 (m, 2 H), 1,28 (s, 9 H)

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
16	D	A	461,3	2,63	H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 12,31 (s, 1 H), 8,71 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,20 - 8,15 (m, 2 H), 7,74 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 3,88 (d, J = 3,8 Hz, 2 H), 3,71 (d, J = 11,3 Hz, 1 H), 3,53 - 3,35 (m, 3 H), 2,86 (t, J = 10,4 Hz, 1 H), 1,90 (s, 2 H), 1,68 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 1,41 (s, 2 H), 1,28 (s, 9 H),
17	B	A	445,3	3,1	
18	B	A	443,3	2,9	
19	D		503,4	2,8	
20	B		460,4	3	
21	A	A	451,3	2,9	
22	A	A	486,3	2,9	
23	A	A	419,3	2,8	
24	D		463,2	2,8	
25	A	A	490,3	2,6	
26	A	A	476,3	2,5	
27	A	A	446,4	2,7	
28	D	A	461,4	3,3	
29	B		418,3	2,4	
30	B	A	457,3	3,1	
31	A	A	411,2	2,22	(400 MHz, DMSO-d6): 12,73 (s, troca-do com D2O, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,65 (d, J= 5,6Hz, 1H), 8,37 (d, J=6,8 Hz, 1H), 8,03-7,89 (m, 4H, addition of D2O changed to d, J = 7,6Hz, 1H), 4,03 - 3,98 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,18-1,95 (m, 2H), 1,77-1,23 (m, 6H).
32	A	A	417,4	2,6	
33	A	A	433,3	3	
34	A		431,4	2,8	
35	D		447,4	3,2	
36	A	A	439,3	2,7	
37	A	A	403,3	2,4	
38	A	A	457,4	3,1	
39	A	A	444,4	2,6	
40	D		481,3	2,5	
41	A	A	429,3	2,7	
42	D		459,3	3,1	

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
43	D		460,3	2,4	
44	A	A	471,3	2,8	
45	A	A	433,3	2,4	
46	D		446,3	2,5	
47	A	A	480,3	2,4	
48	D		471,3	2,4	
49	A	A	429,3	2,7	
50	D		469,3	2,3	
51	A	A	472,9	1,7	
52	A	A	441,3	1,9	
53	B		475,3	1,8	
54	B		477,3	1,7	
55	A	A	501,3	2,5	
56	A	A	479,3	2,9	
57	A	A	443,3	2,8	
58	A		483,3	2,9	
59	A	A	429,3	2,7	
60	A	A	527	3,2	
61	A	A	465,3	2,8	
62	A	A	531,3	3,1	
63	D		539,3	3,2	
64	B	A	519,3	3,1	
65	A	A	519,2	3,1	
66	A	A	515,3	3,2	
67	A	A	579,2	3,3	
68	B	A	481,4	3,2	
69	A	A	511,3	3,2	
70	A	A	515,3	3,3	
71	B		495,3	3,4	
72	B		549,3	3,5	
73	B		499,3	3,3	
74	A	A	445,2	3,1	
75	A	A	498,3	3	
76	A	A	510,3	2,9	
77	B		522,3	2,8	
78	A	A	494,3	3	

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
79	B		548,3	3,3	
80	A	A	503,3	1,9	
81	A	A	529,3	2	
82	D		511,3	1,6	
83	D		473,4	1,6	
84	A	A	499,4	2	
85	B	A	501,3	2,1	
86	A	A	501,3	2,1	
87	A	A	501,3	2,1	
88	A	A	561,3	2	
89	A	A	507,2	2,1	
90	A	A	519,2	2,1	
91	A	A	505,3	1,8	
92	A	A	437,2	2,7	
93	A	A	451,2	2,9	
94	A	A	495,3	2,9	
95	A	A	471,3	3,2	
96	B		535,2	2,9	
97	A	A	471,2	2,9	
98	A	A	497,3	2,9	
99	A	A	457,3	3,1	
100	A	A	471,3	3,1	
101	A	A	467,2	2,5	
102	A	A	455,3	2,7	
103	A		509,3	2,8	
104	A	A	485,3	2,8	
105	A	A	445,3	3	
106	A	A	509,3	3	
107	A	A	521,3	3,2	
108	A	A	501,3	2,8	
109	A	A	525,3	2,7	
110	A	A	461,3	2,5	
111	A	A	403,2	2,4	
112	A	A	494,3	3	
113	A	A	495,3	2,8	
114	D		442,5	1,6	

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
115	D		377,2	1,286	(400 MHz, DMSO-d6): 12,99 (m, trocado com D2O, 1H), 9,01 (m, trocado com D2O, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,32 (s sobreposto, 1H), 8,29 (s amplo sobreposto, trocado com D2O,1H), 7,50-7,20 (m, trocado com D2O, 1H), 4,47 -4,40 (m, 1H), 3,53 -3,45 (m, 1H), 2,19 (d amplo, J=10,0 Hz, 1H), 2,08 (d amplo, J=10,4 Hz, 1H), 1,84 (d amplo, J=10,4 Hz, 2H), 1,60-1,29 (m, 4H).
116	D		357,2	3,267	(400 MHz, DMSO-d6): 12,70 (hump amplo, trocado com D2O, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20-8,06 (*hump* sobreposto, trocado com D2O, 1H, + um s para uma impureza), 7,47 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,35-7,0(m sobreposto, trocado com D2O, 2H), 7,10 (overlapped d, J=8,0 Hz, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,18-1,35 (m, 8H).
117	A	A	486,3	2,8	
118	B		504,2	2,6	
119	A	A	445,4	3,1	
120	A	A	552,4	3,2	
121	D		446,4	2,2	
122	A	A	443,3	2,9	
123	B	A	461,5	3,4	
124	A	A	439,3	3,1	
125	A	A	490,4	2,6	
126	A	A	451,3	2,9	
127	A	A	457,3	3,1	
128	A	A	460,4	3	
129	A	A	486,4	2,9	
130	A		500,6	2	
131	A	A	462,7	1,6	
132	D		449,7	2,2	
133	D		405,3	2,3	
134	B		457,3	3,1	
135	D		433,4	2,5	
136	D		469,3	3,2	
137	D		465,4	3,1	
138	D		459,3	2,8	

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
139	D		465,3	3,2	
140	D		459,3	2,9	
141	D		433,5	1,4	
142	A	A	541,5	2,8	
143	A	A	479,4	2,9	
144	D	A	533,3	3	
145	A	A	507,3	2,9	
146	A	A	533,3	3	
147	A	A	533,3	3,2	
148	A	A	509,3	3	
149	A	A	509,4	3	
150	B		557,3	3,2	
151	A	A	501,4	2,9	
152	A	A	501,2	2,9	
153	A	A	495,3	2,8	
154	B	A	525,4	2,8	
155	A	A	479,4	2,9	
156	A	A	499,4	3	
157	A	A	493,1	2	
158	A		510	2	
159	B	A	418,3	2,3	
160	D	A	451,4	2,1	
161	D	A	463,4	2,8	
162	D	A	480,3	2,8	
163	B	A	467,4	3,1	
164	D	A	443,5	3	
165	D		472,5	2,8	
166	B	A	419,5	2,9	
167	D	B	444,4	2,7	
168	B	A	432,3	2,6	
169	D	B	490,5	2,7	
170	D	A	446,4	2,7	
171	D	B	433,3	3	
172	D		495,5	3,2	
173	A	A	403,3	2,5	
174	D		495,6	2,8	

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
175	A	A	418,5	2,4	
176	D	A	467,3	2,3	
177	A	A	444,4	2,7	
178	A	A	446,4	2,8	
179	A	A	403,4	2,5	
180	A	A	451,3	2,9	
181	B	A	443,4	3	
182	A	A	432,3	2,6	
183	B	A	433,3	3	
184	D		495,5	2,7	
185	A	A	463,4	2,8	
186	A	A	472,4	2,8	
187	A	A	480,3	2,8	NMR 1H (CDCl3): 8,7 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 1,3-3,7 (m, 15H).
188	A	A	419,4	2,9	
189	A	A	490,5	2,7	
190	B		495,4	3,1	
191	A	A	446,3	2,7	
192	A	A	460,4	2,9	
193	B	A	474,4	3,1	
194	A	A	431,2	2,9	
195	B		513,2	2,5	
196	A	A	432,1	2,6	
197	A	A	446,2	2,7	
198	A	A	453,1	2,9	
199	A	A	439,1	2,8	
200	A	A	453,1	2,9	
201	D	A	481,1	2,6	
202	A	A	478,2	2,7	
203	A	A	458,2	2,8	
204	A	A	462,2	2,5	
205	A	A	476,2	2,6	
206	A		327,2	1,85	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,14 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 3H), 7,81 (s, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 3,74 (s, 1H) e 1,92 - 1,49 (m, 8H) ppm

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
207	A	A	328,2	2,22	
208	A	A	417,2	1,9	
209	A	A	483,1	2	
210	D	B	533,1	2,2	
211	B		369,3	2,27	
212	A		383,3	2,42	
213	D		417,3	2,45	
214	D		447,3	2,35	
215	D		384,3	2,27	
216	D		355,3	2,08	
217	B		355,3	1,93	
218	A	A	369,4	2,08	
219	D		383,3	2,23	
220	A		384,3	2,12	
221	B		417,3	2,34	
222	D		447,3	2,25	
223	B		369,3	2,12	
224	B		383,3	2,27	
225	B		397,4	2,38	
226	A		431,3	2,49	
227	B		461,3	2,49	
228	B		398,3	2,31	
229	D		370,3	2,05	
230	D		384,3	2,23	
231	D		398,3	2,35	
232	B		432,3	2,6	
233	B	A	370,3	1,9	
234	B		384,3	2,04	
235	B		398,3	2,2	
236	B		432,4	2,38	
237	B		384,3	2,05	
238	B		398,3	2,19	
239	D		369,3	2,27	
240	D		383,3	2,43	
241	B		417,3	2,48	
242	D		447,3	2,45	

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
243	D		384,4	2,26	
244	D		355,3	1,97	
245	B		369,3	2,08	
246	D		383,3	2,19	
247	D		384,3	2,15	
248	D		370,3	2,05	
249	D		384,3	2,23	
250	D		396,5	2,36	
251	B		432,3	2,64	
252	D		370,4	1,89	
253	D		382,4	1,99	
254	D		398,3	2,12	
255	B		432,4	2,37	
256	B		369,3	2,2	
257	B		383,3	2,31	
258	B		397,3	2,46	
259	B		431,3	2,42	
260	D		461,3	2,36	
261	B		398,3	2,35	
262	D		412,4	2,27	
263	B		446,3	2,6	
264	B		384,3	2,12	
265	D		398,4	2,23	
266	B		412,3	2,38	
267	B		446,4	2,6	
268	B		369,3	2,08	
269	B		383,3	2,27	
270	B		397,3	2,42	
271	B		431,4	2,49	
272	D		461,3	2,46	
273	B		398,3	2,31	
274	B		384,3	2,05	
275	B		398,4	2,2	
276	D		412,4	2,31	
277	A	A	328,2	1,56	
278	D		465,1	2,4	

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
279	A	A	443,2	2,1	
280	A	A	471,2	2,1	
281	A	A	455,2	2,1	
282	A	A	486,1	2	
283	B		578,2	2,4	
284	A	A	458,2	2	
285	D		498,2	1,6	
286	D		516,2	1,7	
287	D		488,2	1,9	
288	B		488,2	1,9	
289	D		501,2	1,6	
290	B		529,2	1,8	
291	D		488,2	1,9	
292	D		481,2	1,6	
293	A	A	493,2	3,1	
294	D		485,2	3,3	
295	A	A	431,2	2,9	
296	B				(400 MHz, CDCl3): 8,85 (d, J = 2,0Hz, 1H), 8,80 (s amplo, 1H), 8,29 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,8Hz, 1H), 8,07 (d, J = 3,2Hz, 1H), 6,19 (hump amplo, 1H), 5,16 (quinteto, J = 7,6Hz, 1H), 3,78-3,50 (séries de m, 4H), 2,16-1,91(séries de m, 4H), 1,58 (d, J = 7,6Hz, 3H)
297	B				(400 MHz, CDCl3): 8,95 (hump amplo, trocado com i D2O, 1H), 8,83 (d, J = 2,0Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,4 Hz, adição de D2O trocado para s,1H), 8,07 (d, J = 3,2Hz, 1H), 6,40(d amplo, J = 5,6Hz, 1H), 5,16 (quinteto, J = 6,8Hz, adição de D2O trocado para q, J = 6,8Hz, 1H), 3,07-3,50 (séries de m, 4H), 1,70-1,60 (séries de m, 6H), 1,55 (d, J = 6,4Hz, 3H)

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
298	D				(400 MHz, CDCl3): (400 MHz, CDCl3): 9,15 (hump amplo, trocado com D2O, 1H), 8,83 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,8Hz, 1H), 8,07 (d, J = 3,2Hz, 1H), 6,29 (d, J 6,4Hz, trocado com D2O, 1H), 5,30 (quintet, J = 6,8Hz, adição de D2O trocado com q, J = 6,8Hz, 1H), 3,90-3,80 (m, 4H), 2,60-2,40 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,57 (d, J= 7,2 Hz, 3H).
299	D				(400 MHz, CDCl3): 9,15 (hump amplo, trocado com D2O, 1H), 8,83 (s amplo , 1H), 8,30 (s amplo, 1H), 8,11-8,07 (m, 2H), 6,99 (s amplo, trocado com D2O, 1H), 5,40 -5,30 (m, 1H), 3,90-3,40 (m, 8H), 2,14 (s, 3H), 1,57 (d sobreposto com umidade, J= 7,2 Hz, 3H).
300	B				(400 MHz, CDCl3): 9,10 (hump amplo, trocado com D2O, 1H), 8,83 (s amplo, 1H), 8,30 (s amplo, 1H), 8,11 (s amplo, 1H), 8,09 (d, J = 1,2Hz, 1H), 6,24 (d amplo, J = 5,2Hz, trocado com D2O, 1H), 5,30 (quinteto J = 7,2Hz, adição de D2O trocado com q, J = 6,8Hz, 1H), 3,90-3,80 (m, 8H), 1,54 (d sobreposto, J= 7,2 Hz, 3H).
301	B		460,4	1,712	(400 MHz, DMSO-d6, 7): 8,69 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J=3,6 Hz, 1H), 8,16 (s amplo, 1H), 5,25-5,15 (m, 1H), 3,82-3,25 (m, 8H), 1,93 (s amplo, 3H), 1,80-170 (m, 2H), 1,43 (d, J=6,8 Hz, 3H).
302	B				(400 MHz, DMSO-d6): 8,56 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,31 (s amplo, 1H), 8,13 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J=2,8 Hz, 1H), 5,17 (dq, J=7,6, 6,8 Hz, 1H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,67-3,49 (m, 3H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,57 (d, J=6,8 Hz, 3H).
303	D				(400 MHz, DMSO-d6):9,375 (hump amplo, trocado com D2O, 1H), 8,84 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J=3,2 Hz, 1H), 6,36 (d amplo, J = 6,8Hz, 1H), 5,33 (q,J= 6,8 Hz, 1H), 3,71-3,61 (m, 4H), 1,71-1,61 (m, 6H), 1,56 (d, J=6,4 Hz, 3H).

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
304	D				(400 MHz, DMSO-d6): 9,09 (s, trocado com D2O, 1H), 8,83 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,31 (s amplo, 1H), 8,12 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J=3,6 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 6,8Hz, trocado com D2O, 1H), 5,31 (dq J=7,2, 6,8 Hz, 1H), 3,80-3,70 (m, 4H), 2,55-2,40 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,56 (d,J=7,2 Hz, 3H).
305	A	A	460,3	2,58	
306	A	A	453,2	2,5	
307	D		462,3	2,418	(400MHz, CDCl3): 8,90 (s amplo, trocado com D2O, 1H), 8,80 (d, J = 2,0Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,8Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,08 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,20 (s amplo, trocado com D2O, 1H), 5,40-5,35(m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,90-3,40 (séries de m, 8H), 1,58 (d, J = 7,6Hz, 3H)
308	D				(400MHz, CDCl3): 9,11 (s, trocado com D2O, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10-8,08 (m, 2H), 6,17 (s amplo, trocado com D2O, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 3,90-3,40 (séries de m, 8H), 2,14 (s,3H), 1,59 (d sobreposto, J = 6,4Hz, 3H)
309	B				(400MHz, DMSO-d6): 12,07 (s, trocado com D2O, 1H), 8,69 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,18 (d, J = 3,6Hz, 1H), 8,17 (overlapped s amplo, 1H), 7,16 (s amplo, 1H), 5,20-5,05 (m, 1H), 3,90-3,40 (séries de m, 8H), 2,56 (s sobreposto com sinal DMSO-d6, 3H), 1,43(s amplo, 3H), 1,40-1,20 (m, 2H)
310	D				(400MHz, CDCl3): 9,28 (s, trocado com D2O, 1H), 8,81 (d, J = 2,0Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,0Hz, 1H), 8,11 (d, J = 3,3Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,4Hz, 1H), 6,22 (d amplo, J = 6,4Hz, 1H), 5,32 (quiniet, 6,4Hz, adição de D2O trocado com q, J = 6,4Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,68- 3,49 (séries de m, 8H), 1,57 (d, J = 6,4Hz, 3H)
311	D				(400MHz, CDCl3): 9,04 (s, trocado com D2O, 1H), 8,81 (d, J = 2,0Hz, 1H), 8,29 (d amplo, J = 2,0Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,09 (d, J = 3,2Hz, 1H) , 6,23 (d amplo, J = 6,8Hz, 1H), 5,31 (quinteto, J = 6,8Hz, adição de D2O trocado com q, J = 6,8Hz, 1H), 3,68- 3,49 (séries de m, 8H), 1,57 (d, J = 6,8Hz, 3H)

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
312	A	A			(400MHz, CDCl3):9,72 (s, trocado com D2O, 1H), 8,83 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,0Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,0Hz, 1H), 8,08 (d, J = 4,4Hz, 1H), 6,07 (d, J = 7,6Hz, trocado com D2O, 1H), 4,95 (quinteto, J = 7,2Hz, 1H), 4,68 (q, J = 7,6Hz, 1H), 4,36 (d, J = 8,4Hz, 1H), 4,18-4,07 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 2H), 1,54 (d, J = 7,2Hz, 3H).
313	B	A			(400MHz, DMSO-d6, 80oC): 12,07 (s, trocado com D2O, 1H), 8,71 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,0Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,0Hz, 1H), 8,17 (s amplo, 1H), 7,14 (s amplo , trocado com D2O, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 3,70-3,50 (m, 8H), 1,54 (d, J = 7,2Hz, 3H), 1,95-1,80 (m, 2H)
314	B	B			(400MHz, CDCl3):9,80 (s, trocado com D2O, 1H), 8,83 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,0Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,0Hz, 1H), 8,08 (d, J = 4,4Hz, 1H), 6,08 (d, J = 6,4Hz, trocado com D2O, 1H), 4,95 (quinteto, J = 7,2Hz, 1H), 4,68 (q, J = 7,6Hz, 1H), 4,36 (d, J = 8,0Hz, 1H), 4,18-4,07 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,2Hz, 3H).
315	B	D			(400MHz, DMSO-d6, 80oC): 12,08 (s, trocado com D2O, 1H), 8,69 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,0Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,0Hz, 1H), 8,16 (s amplo, 1H), 7,14 (d amplo , J = 7,2Hz, trocado comD2O, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 3,70-3,50 (m, 8H), 1,46 (d, J = 7,2Hz, 3H), 1,95-1,80 (m, 2H)
316	B	A	453,3	2,48	
317	B	A	415,1	2,7	
318	D	A	431,1	2,9	
319	D	A	429,1	2,8	
320	B	B	433,1	2,5	
321	B	A	439,1	2,7	
322	D	A	453,1	2,9	
323	D	A	446,2	2,7	
324	B	A	432,2	2,6	
325	B	A	429,2	2,7	
326	B	A	445,2	3	
327	A	A	447,2	1,8	

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
328	D		467,1	2,2	
329	D		481,2	2,3	
330	A	A	501,1	2,2	
331	A	A	465,1	2,2	1H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,06 (dd, J = 9,2, 13,8 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 6,3, 13,8 Hz, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 1,87 - 1,66 (m, 6H) e 1,00 - 0,92 (m, 4H) ppm
332	A	A	431,2	2	
333	B		417,4	2,7	
334	B		431,4	2,85	
335	D		457,3	3,14	
336	D		465,4	3,03	
337	B	A	439,3	2,66	
338	D		467,3	2,93	
339	B		446,3	2,85	
340	A	A	403,3	2,6	
341	D		383,4	2,3	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,47 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,49 - 8,23 (m, 3H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 4,7, 8,0 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 19,5 Hz, 2H), 2,10 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,79 - 1,64 (m, 6H), 1,48 (d, J = 6,4 Hz, 2H) e 0,91 (t, J = 7,6 Hz, 3H) ppm
342	D		397,4	2,48	
343	D		423,4	2,71	
344	D		431,4	2,67	
345	D		405,3	2,3	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,47 (s, 1H), 8,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,45 - 8,34 (m, 3H), 7,29 (dd, J = 4,8, 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,47 - 4,25 (m, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,95 - 1,62 (m, 6H) e 1,49 - 1,24 (m, 2H) ppm
346	D		433,3	2,56	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,41 (s, 1H), 8,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,38 - 8,33 (m, 3H), 7,28 (dd, J = 4,7, 7,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 2,83 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,85 - 1,70 (m, 6H), 1,59 (q, J = 7,8 Hz, 2H), 1,47 - 1,24 (m, 2H) e 0,82 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
347	D		412,4	2,41	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,47 (s, 1H), 8,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,45 - 8,34 (m, 3H), 7,29 (dd, J = 4,8, 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,47 - 4,25 (m, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,95 - 1,62 (m, 6H) e 1,49 - 1,24 (m, 2H) ppm
348	D		369,4	2,19	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,53 (s, 1H), 8,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 - 8,36 (m, 2H), 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 4,7, 7,9 Hz, 1H), 4,08 - 3,94 (m, 1H), 3,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 24,3 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,73 (s, 3H) e 1,43 - 1,14 (m, 4H) ppm
349	D		417,3	2,74	
350	B		417,3	2,74	
351	D		457,3	3,11	
352	D		465,3	3,03	
353	D		439,4	2,74	
354	D		467,3	3,04	
355	D		446,3	2,81	
356	D		383,4	2,33	
357	D				(400 MHz, CDCl3, 75oC): 12,07 (s amplo trocado com d2O, 1H), 8,69 (s, J=2,4 Hz, 1H), 8,25 (s, J=4,0 Hz, 1H), 8,19 (s, J=4,0 Hz, 1H), 8,15 (s amplo, 1H), 7,15 (s amplo, trocado com D2O, 1H), 5,20-5,10 (q, 1H), 3,62-3,55 (m, 8H), 3,03 (s, 3H), 1,76 (d, J=2,4 Hz, 2H), 1,43-1,41 (d, J=8,0Hz, 3H).
358	D		397,4	2,45	
359	D		423,4	2,67	
360	D		431,4	2,63	
361	D		405,3	2,37	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,54 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,43 - 8,36 (m, 3H), 7,32 (dd, J = 4,7, 7,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 8,9 Hz, 3H), 2,12 - 2,02 (m, 2H), 1,79 - 1,73 (m, 2H) e 1,64 - 1,15 (m, 4H) ppm

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
362	D		433,3	2,63	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,43 (s, 1H), 8,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,38 - 8,33 (m, 3H), 7,29 (dd, J = 4,7, 7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,33 - 3,26 (m, 1H), 3,07 - 2,89 (m, 2H), 2,07 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 1,61 - 1,33 (m, 6H) e 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm
363	D		431,3	2,88	
364	D		457,3	3,11	
365	D		465,3	3,03	
366	A	A	439,2	2,74	
367	B		467,3	2,99	
368	D		446,3	2,81	
369	D		431,3	2,85	
370	D		412,4	2,41	
371	D		412,2	1,78	
372	B	B	424,2	1,87	
373	B	D	398,2	1,69	
374	D		384,2	1,61	
375	B	B	412,2	1,8	
376	B		327,14	1,46	
377	D		313,33	1,38	
378	D				(300 MHz, DMSO-d6): 12,35 (s amplo, trocado com D2O, 1H), 8,72 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,1Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,80 (s amplo, trocado com D2O, 1H), 7,10 (s, trocado com D2O, 1H), 2,27-2,11 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,40-1,18 (m, 3H).
379	B	A	361,3	2,3	1H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 2H), 4,94 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 3,64 - 3,51 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,68 - 2,54 (m, 1H) e 2,37 - 2,23 (m, 1H) ppm
380	B		347,3	2,27	1H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,91 (dd, J = 8,7, 10,6 Hz, 1H), 3,61 - 3,46 (m, 2H), 2,68 - 2,58 (m, 2H) e 2,48 - 2,31 (m, 1H) ppm
381	A	A	439,3	2,72	

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
382	A	A	453,3	2,86	
383	A	A	507,3	3,01	
384	A		439,3	2,72	
385	A		453,3	2,82	
386	A		465,3	2,9	
387	B		507,2	2,49	
388	D		453,4	1,84	
389	A	A	425,3	1,8	
390	A	A	467,3	2,1	
391	A	A	451,3	1,9	
392	A	A	493,5	2,3	
393	A	A	439,3	1,8	
394	A	A	453,3	1,9	
395	A	A	429,3	1,9	
396	A	A	433,3	1,7	
397	A	A	375,36	2,21	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 8,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 - 8,19 (m, 2H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,78 - 4,74 (m, 1H), 3,41 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,17 (MeOH), 2,89 (s, 3H), 2,50 (DMSO), 2,18 - 2,15 (m, 1H) e 1,99 (d, J = 7,4 Hz, 2H) ppm
398	A	A	411	1,7	
399	A		425	1,8	
400	B		439	1,9	
401	B		437	1,9	
402	B		453	2,1	
403	B		465	2,1	
404	D		439	2	
405	B		411	1,7	
406	D		453	2,1	
407	D		425	1,8	
408	D		439	1,9	
409	B		437	1,9	
410	B		439	2	
411	A	A	361,4	1,94	
412	A	A	376,4	3,53	
413	D		361,3	2,41	

N^{os} dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
414	A	A	361,3	2,46	
415	D		387	1,5	
416	A	A	361,3	1,56	
417	A	A	375,3	1,68	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,33 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (t, J = 3,7 Hz, 2H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,21 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,86 (dd, J = 6,3, 10,5 Hz, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 2,13 - 1,85 (m, 4H), 1,66 - 1,52 (m, 1H) e 1,40 - 1,20 (m, 1H) ppm
418	A		421,37	1,79	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 13,11 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 13,05 (s, H), 9,30 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 6,83 (s, H), 6,72 (d, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,76(m, 1H) 3,46 (m, 1H), 3,10 - 3,01 (m, 4H), 2,12 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,68 - 1,61 (m, 2H), 1,20 (t, 3H), e -0,00 (TMS) ppm
419	A	A	449,39	2,08	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 13,08 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,60 (d, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,18 - 8,12 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,91 (s, H), 4,30 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,76(m, 1H) 3,46 (m, 1H), 3,10 - 3,01 (m, 4H), 2,08 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,61 (dd, 4H), 1,47 (m, 2H), 0,86 (t, 3 H), e -0,00 (TMS)
420	D		461	2,83	
421	B		447	1,8	
422	D		433	1,8	
423	D		425	2	
424	D		447	1,8	
425	A	A	419,21	2,13	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 13,02 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,44 - 8,40 (m, 2H), 7,26 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,66 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,13 (s, 1H), 2,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 9,6 Hz, 2H) e 1,47 - 1,34 (m, 4H) ppm

N^{os} dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
426	A	A	419,5	2,53	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,56 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 2,4, 6,8 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,80 - 5,63 (m, 1H), 3,91 - 3,87 (m, 1H), 3,66 - 3,45 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,30 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,04 (d, J = 46,9 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H) e 1,56 - 1,23 (m, 4H) ppm
427	D		432,4	2,69	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,59 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 1H), 2,68 (s, 6H), 2,31 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,79 (d, J = 10,4 Hz, 2H) e 1,60 - 1,32 (m, 4H) ppm
428	A	A	439,4	2,71	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,54 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,38 - 8,29 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,52 (s amplo, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,09 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,78 (s amplo, 2H) e 1,49 - 1,39 (m, 4H) ppm
429	B		403,4	2,57	
430	A		418,5	2,57	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,61 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,39 - 8,31 (m, 4H), 6,12 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,91 - 5,83 (m, 1H), 4,29 - 4,13 (m, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,93 (d, J = 12,8 Hz, 1H) e 1,74 - 1,53 (m, 7H) ppm
431	A		432,4	2,77	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,54 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,33 - 8,29 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 5,72 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 2,76 (s, 6H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,74 - 1,63 (m, 4H) e 1,55 - 1,45 (m, 2H) ppm
432	D		419,4	2,85	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,54 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,35 - 8,29 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,87 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,71 - 1,65 (m, 4H) e 1,43 (d, J = 7,4 Hz, 2H) ppm

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
433	A	A	403,4	2,41	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 13,03 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 1H), 3,93 - 3,87 (m, 1H), 2,20 - 2,15 (m, 1H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,85 - 1,79 (m, 2H), 1,74 (s, 3H) e 1,52 - 1,36 (m, 4H) ppm
434	A	A	389,4	1,6	
435	A	A	403,4	1,8	
436	A		417,4	1,9	
437	D		431,4	2	
438	A	A	418,4	1,7	
439	A	A	432,4	1,8	
440	A	A	405,4	1,8	
441	B		419,4	1,9	
442	B		433,4	2,1	
443	A	A	461,3	1,8	
444	A	A	445,4	1,7	
445	A		429,4	1,9	
446	D		448,4	1,7	
447	D		449,3	2	
448	D		469,3	1,9	
449	B		419,4	1,7	
450	B		431,4	1,7	
451	B		415,4	1,8	
452	A	A	403,14	1,261975	
453	A	A	419	1,178428	
454	A	A	439,11	1,548667	
455	A	A	418,16	1,690093	
456	A	A	432,17	1,518183	
457	A	A	403,22	1,57	
458	A	A	418,16	0,76	
459	A	A	432,17	1,46	
460	A	A	389,14	2,01	

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
461	A	A	389,14	2,05	
462	B	A	403,15	2,24	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,35 (s, 1H), 8,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,28 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,98 (dd, J = 6,9, 10,7 Hz, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 3,84 (dd, J = 11,4, 15,5 Hz, 1H), 3,49 - 3,17 (m, 5H), 2,08 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,95 - 1,88 (m, 3H), 1,65 - 1,58 (m, 1H), 1,42 (m, 1H) e 1,04 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ppm
463	D	A	475,2	2,26	DMSO d-6: 13,21 (s, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,75 (m, 1 H), 3,46 (m, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 3H), 2,27 - 1,45 (m, 12H), 1,28 - 1,24 (m, 2H), -0,00 (s, H) ppm
464	A	A	435,14	2,03	DMSO d-6: 13,21 (s, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,75 (m, 1 H), 3,46 (m, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 3H),2,2-2,1(m, 1H), 1,85-2,0(m, 1H), 1,72-1,57(m, 4H), 0,95(t, 3H)
465	B		435,14	2	DMSO d-6: 13,21 (s, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,25(m, 1H), 3,79(m, 1H), 3,53(m, 1H), 3,37(m, 1H), 3,17(m, 1H), 2,14(m, 1H), 1,90(m, 1H), 1,66-1,60(m, 1H), 1,21(d, 6H).
466	B		407,12	1,85	DMSO d-6: 13,21 (s, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,4(m, 1H), 3,75(d, 1H), 3,4(m, 1H), 3,1(m, 1H), 2,9(s, H), 2,10-1,9(m, 2H), 1,8-1,65(m, 2H).
467	D		431,4	1,6	
468	B		391,3	1,6	
469	D		465,3	2,3	
470	D		479,3	2,3	
471	A		375,3	1,6	
472	B		405,3	1,6	
473	B		431,3	1,6	
474	D		446,3	1,4	
475	D		461,3	2,6	
476	B		391,3	2,6	
477	D		419,4	2	

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
478	B		431,3	1,6	
479	D		479,3	2,3	
480	A		375,3	1,6	
481	B		405,3	2,2	
482	A		431,3	1,6	
483	D		446,3	1,4	
484	B		461,3	2,6	
485	B		371,46	1,89	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 13,09 (s, H), 9,3 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,18 - 8,14 (m, 1H), 6,66 - 6,58 (m, 1H), 4,5(d, 1H), 4,43-4,05 (m, 1H), 4,29 (s, H), 3,88 (d, 2H), 3,34 - 3,08 (m, 2H), 2,13 (s, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,91 1,56 (m, 3H), 0,00 (TMS)
486	B		401,48	1,87	
487	B		443,9	1,97	
488	D		415,5	1,9	
489	A		413,51	2,12	
490	A	A	385,43	1,7	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 13,12 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,29 (d, 1 H), 4,04 (d, 1H), 3,80 - 3,32 (m, 3H), 3,10 - 3,02 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,8-1,6 (m, 2H), 1,55 - 1,24 (m, 2H) e -0,00 (TMS) ppm
491	A		415,43	1,7	
492	B		457,49	1,79	
493	A	A	429,46	1,74	
494	B		427,52	1,92	
495	B		401,48	1,83	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 13,12 (s, 1H), 9,44 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,14 (d, J = 7,2 Hz, H), 6,80 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 3,9(dd, 1H) 3,76 (dd, 1H), 3,60 - 3,50 (m, 3H), 3,47 -(s, 3H), 3,05-2,8 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,83 (d, 2H), 1,42 - 1,35 (m, 2H), e -0,00 (TMS) ppm
496	B		439,3	1,8	
497	A	A	403,3	1,7	
498	A		419,3	1,9	
499	A	A	432,5	1,8	

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
500	A	A	357,62	1,62	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 13,02 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,66 (d, 1 H), 8,42 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,06 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,05 - 4,99 (m, 1H), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 3,36 (d, H), 3,28 - 3,24 (m, 1H), 2,50 (qn, J = 1,8 Hz, H), 2,00 - 1,80 (m, 4H), 1,77 - 1,64 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,28 (s, H), 1,06 (t, J = 7,0 Hz, H) e 0,00 (TMS) ppm
501	B		341,38	1,56	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,96 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,46 - 8,41 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,00 (dd, 1H), 3,54 - 3,40 (m, 1H), 3,26 - 3,21 (m, 1H), 2,50 (qn, J = 1,8 Hz, H), 2,03 - 1,86 (m, 4H), 1,64 (t, 1H), 1,36 (t, 1H) e -0,00 (TMS) ppm
502	A	A	409,3	2,6	
503	A		361,2	2,17	
504	B	A	403,3	2,85	
505	B		497,72	3,05	
506	A	A	418,5	2,09	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 13,06 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,52 - 8,45 (m, 2H), 4,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,81 (qn, J = 6,1 Hz, 1H), 3,59 - 3,39 (m, 2H), 3,18 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,61 (d, J = 16 Hz, 3H) e 2,12 - 1,67 (m, 6H) ppm
507	A	A	390,42	1,69	
508	D		397,37	1,59	
509	A	A	404,45	1,67	
510	D		343,39	0,65	
511	D		343,42	1,29	
512	D	B	361,3	2,36	
513	B	A	377,46	1,89	
514	A	A	418,78	1,26	1H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 1H), 3,67 - 3,60 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,07 - 1,90 (m, 2H), 1,72 - 1,60 (m, 1H), 1,40 - 1,25 (m, 2H) e -0,00 (TMS) ppm

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
515	D		463,5	2,47	1H NMR (300,0 MHz, CDCl3) d 10,38 (s, 1H), 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,08 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,26 (s, CDCl3), 6,11 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,02 - 3,62 (m, 6H), 3,55 (dd, J = 2,4, 12,1 Hz, 1H), 3,35 - 3,27 (m, 1H) e 1,40 - 1,22 (m, 9H) ppm
516	B		419,4	1,91	
517	B		448,54	2,26	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,54 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,93 - 3,74 (m, 3H), 3,51 - 3,47 (m, 2H), 3,39 - 3,20 (m, 2H), 2,95 (dd, J = 6,2, 13,1 Hz, 3H), 1,35 - 1,25 (m, 2H) e 0,76 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm
518	D		445,6	3,3	1H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,75 - 4,73 (m, 1H), 3,74 - 3,58 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,09 - 2,03 (m, 1H), 1,96 - 1,76 (m, 4H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H) e 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm
519	B		417,49	2,95	
520	D		445,58	2,26	
521	B		417,53	2,34	1H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,99 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,53 (ddd, J = 7,1, 11,1 Hz, 1H), 3,15 - 3,02 (m, 2H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 2,30 - 2,26 (m, 1H), 1,97 - 1,82 (m, 3H), 1,77 - 1,65 (m, 2H), 1,47 - 1,35 (m, 2H) e 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm
522	D		375,46	1,68	
523	D		389,54	1,72	1H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,82 - 4,72 (m, 1H), 3,66 - 3,53 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,33 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 2,10 - 1,97 (m, 2H) e 1,75 - 1,48 (m, 4H) ppm
524	A	A	362,48	1,95	

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
525	A	A	421,52	1,48	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,31 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,03 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,47 - 2,25 (m, 2H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,70 - 1,60 (m, 2H) e 1,45 (m, 1H) ppm
526	B	A	421	2,36	
527	D	D	435,1	2,49	
528	B	D	447,1	2,64	
529	B	D	433,1	2,45	
530	D	B	447,1	1,93	
531	B	A	445,1	2,56	
532	B	A	441	2,4	
533	B	A	467	2,4	
534	B	A	406	1,96	
535	B	D	434,1	2,17	
536	B	D	448,1	2,34	
537	A	A	435,54	1,56	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,35 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 - 8,09 (m, 2H), 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 4,5, 8,0 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 1H), 3,36 - 3,20 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,03 - 2,97 (m, 1H), 2,76 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,44 - 2,14 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,99 - 1,94 (m, 1H), 1,71 - 1,63 (m, 2H), 1,44 (m, 1H) e 1,23 - 1,15 (m, 1H) ppm
538	A	A	419,55	1,61	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,53 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,69 (dd, J = 2,5, 5,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,84 - 3,55 (m, 2H), 3,40 - 2,80 (m, 3H), 2,14 - 1,90 (m, 3H), 1,80 - 1,74 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,43 - 1,23 (m, 2H) e 0,96 - 0,85 (m, 3H) ppm
539	B	A	403,44	2,13	
540	A	A	361,5	1,43	
541	A	A	390,46	2,43	
542	B	B	361,37	1,42	
543	A	A	417,44	2,52	

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
544	D	A	389,42	1,94	
545		A	376,46	375,13	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,31 (dd, J = 5,9, 8,6 Hz, 1H), 1,89 - 1,35 (m, 8H), 1,17 (s, 3H) e 0,00 (TMS) ppm
546		A	419,49	418,17	1H NMR (300,0 MHz, CDCl3) d 9,60 (s, H), 8,87 (d, J = 2,3 Hz, H), 8,33 (d, J = 2,3 Hz, H), 8,17 (d, J = 2,7 Hz, H), 8,09 (d, J = 3,3 Hz, H), 8,04 (s, H), 7,28 (s, H), 5,34 (d, J = 11,5 Hz, H), 4,45 - 4,42 (m, H), 3,09 (d, J = 11,3 Hz, H), 2,98 (s, H), 2,90 (d, J = 0,5 Hz, H), 2,72 (d, J = 12,9 Hz, H), 2,62 (d, J = 6,3 Hz, H), 2,40 (s, H), 1,94 (d, J = 11,6 Hz, H), 1,86 - 1,72 (m, H), 1,62 (s, H), 1,27 (s, H) e 1,22 (s, H) ppm
547		A	403,22	3,99	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,81 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (d, J = 4,1, 1H), 4,23 (t, J = 11,4, 1H), 3,90 (t, J = 11,4, 1H), 2,35 (d, J = 11,6, 1H), 2,20 (d, J = 12,5, 1H), 2,00 (d, J = 15,9, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,67 (dd, J = 26,3, 13,2, 1H), 1,53 -1,06 (m, 3H) ppm LCMS
548		A	419,46	2,82	
549		A	432,5	2,6	
550		A	449,48	448,18	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,33 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 2H), 6,72 - 6,62 (m, 1H), 4,61 (dd, J = 4,2, 10,0 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,75 - 3,71 (m, 1H), 3,34 - 3,22 (m, 1H), 3,22 (d, 3H), 2,88 - 2,42 (m, 4H), 2,41 - 2,25 (m, 4H), 1,93 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 3H) e -0,00 (TMS) ppm
551		A	463,51	462,19	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 - 8,16 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,42 - 4,37 (m, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 3,35 - 3,25 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,43 - 2,11 (m, 4H), 1,94 (m, 1H), 1,75 - 1,60 (m, 2H), 1,52 - 1,40 (M, 1H), 1,10 - 0,99 (m, 6H) e 0,00 (TMS) ppm

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
552		A	376,23	2,22	CD3OD: 8,7(d, 1H), 8,45(s, 1H), 8,35(d, 1H), 8,25(d, 1H), 4,37(t, 1H), 3,58-3,48(m, 1H), 3,4(s, 3H), 2,55(dd, 1H), 2,23-2,1(m, 2H), 2,05-1,95(m, 1H), 1,7-1,4(m, 3H), 1,35-1,25(m, 1H), 0,00(TMS)
553	A	A	390,35	2,05	1H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 2H), 1,99 - 1,89 (m, 2H), 1,71 - 1,29 (m, 4H) e 1,37 (m, contaminant) ppm
554	C	B	390,41	2,3	1H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,24 - 2,17 (m, 2H), 1,94 - 1,89 (m, 2H) e 1,74 - 1,36 (m, 4H) ppm
555	C	A	375	1,93	1H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 5,8, 14,4 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 4,3, 14,3 Hz, 1H), 3,08 - 3,00 (m, 1H), 2,05 - 1,87 (m, 3H), 1,80 (m, 3H) e 1,48 - 1,39 (m, 4H) ppm
556	C	A	446,8	2,8	1H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,85 - 3,81 (m, 2H), 3,75 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,97 - 1,77 (m, 5H) e 1,43 - 1,35 (m, 4H) ppm
557		A	452,6	2,8	1H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 4,5, 13,7 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 7,1, 13,8 Hz, 1H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,18 - 1,90 (m, 2H), 1,79 - 1,74 (m, 2H) e 1,50 - 1,25 (m, 4H) ppm
558	A	A	376,2	2,49	1H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,98 (dd, J = 7,2 Hz, 1H), 2,27 - 2,03 (m, 5H) e 1,86 - 1,76 (m, 1H) ppm
559	A	A	389,8	2,27	1H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,38 - 8,35 (m, 2H), 8,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,70 - 4,62 (m, 1H), 3,25 - 3,17 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,14 - 1,80 (m, 4H) e 1,68 - 1,54 (m, 3H) ppm

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
560	C	D	418,46	3,21	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,95 (s, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 2H), 8,00 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,96 - 3,92 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,14 - 2,04 (m, 2H), 1,89 - 1,35 (m, 7H) e 1,04 - 0,99 (m, 3H) ppm
561	B	A	418,41	2,73	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,95 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 2H), 1,89 - 1,32 (m, 7H) e 1,00 (m, 3H) ppm
562 (enantiômero 1)	C	A	376,43	8,62	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 8,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 1,90 - 1,33 (m, 8H) e 1,15 (s, 3H) ppm
563 (enantiômero 2)	A	A	376,43	11,16	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,31 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,30 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 1,86 - 1,25 (m, 8H) e 1,16 (s, 3H) ppm
564	C	A	445,7	1,91	
565	B	A	376,39	2,43	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,48 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,35 - 8,31 (m, 2H), 8,26 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 1H), 2,87 (qn, J = 8,3 Hz, 1H), 2,39 - 2,32 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 3H) e 1,82 - 1,70 (m, 1H) ppm
566	A	A	376,4	2,34	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,42 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (m, 2H), 8,22 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,56 - 4,49 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 8,4, 25,0 Hz, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 1H), 2,00 - 1,85 (m, 3H) e 1,81 - 1,70 (m, 1H) ppm
567	A	A	404,42	2,13	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,29 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 2,98 - 2,75 (m, 1H), 2,92 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,68 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 1,96 - 1,92 (m, 1H), 1,80 - 1,65 (m, 2H) e 1,53 - 1,42 (m, 1H) ppm

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
568	C	D	432,46	3,08	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 8,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,72 (qn, J = 6,2 Hz, 1H), 4,55 - 4,48 (m, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,63 - 1,41 (m, 3H), 1,30 - 1,23 (m, 1H) e 0,93 (d, J = 6,2 Hz, 6H) ppm
569	C	D	432,48	2,69	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,57 (s, 1H), 8,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,36 - 8,28 (m, 4H), 4,75 (td, J = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,83 - 1,76 (m, 2H), 1,57 - 1,42 (m, 3H), 1,32 - 1,24 (m, 1H) e 0,94 (d, J = 6,2 Hz, 6H) ppm
570	A	A	419,42	2	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 1H), 3,71 - 3,52 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,36 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,04 - 1,86 (m, 2H), 1,57 (s, 1H) e 1,43 - 1,15 (m, 3H) ppm
571 (diastereomer 1)	A	A	376,41	1,97	CD3OD: 8,69(d, 1H), 8,55(s, 1H), 8,38(d, 1H), 8,33(d, 1H), 4,62(m, 1H), 2,0-1,6(m, 8H), 1,35(s, 3H)
572 (diastereomer 2)	A	A	376,42	2,39	CD3OD: 8,78(d, 1H), 8,55(s, 1H), 8,35(s, 1H), 8,25(d, 1H), 4,8(m, 1H), 2,25-1,95(m 2H), 1,80-1,60(m, 4H), 1,45-1,3(m, 2H), 1,3(s, 3H)
573		A	419,42	1,87	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,51 (s, 1H), 10,28 - 10,00 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,89 - 7,75 (m, 1H), 4,70 - 4,50 (m, 1H), 4,33 - 4,29 (m, 1H), 3,79 - 3,45 (m, 2H), 3,20 - 2,80 (m, 2H), 2,12 - 1,95 (m, 3H), 1,72 - 1,60 (m, 1H) e 1,52 (d, J = 5,5 Hz, 3H) ppm
574		A	448,41	2,99	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 8,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,02 - 3,86 (m, 2H), 3,35 - 3,23 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,62 - 1,40 (m, 3H) e 1,27 (m, 1H) ppm

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
575		A	404,38	3,12	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 8,76 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 2H), 1,63 - 1,40 (m, 3H) e 1,31 - 1,23 (m, 1H) ppm
576		A	403,4	1,78	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,81 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (d, J = 4,1, 1H), 4,23 (t, J = 11,4, 1H), 3,90 (t, J = 11,4, 1H), 2,35 (d, J = 11,6, 1H), 2,20 (d, J = 12,5, 1H), 2,00 (d, J = 15,9, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,67 (dd, J = 26,3, 13,2, 1H), 1,53 -1,06 (m, 3H).
577		A	405,4	1,95	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,46 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,70 - 4,50 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,55 - 3,47 (m, 1H), 3,20 - 2,90 (m, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 3H) e 1,69 - 1,60 (m, 1H) ppm
578	A	A	390,41	2,82	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,51 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 8,29 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,79 (m, 3H) e 1,51 (m, 3H) ppm
579		A	390,36	2,92	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,52 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 8,30 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,15 - 2,07 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,81 - 1,76 (m, 3H) e 1,51 (m, 3H) ppm
580		A	376,44	2,28	1H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,88 (d, 1 H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (d, J1H), 8,26 (d, H), 4,53 (t, 1H), 3,95 - 3,88 (m, 1H),2,03 - 1,81 (m, 7H), 1,69 (m, 1H), 0,0(TMS),
581		A	390,42	3	1H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,80 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 4,43 (d, 1H), 2,17 - 1,75 (m, 8H), 1,74 (m,2H), 1,65 (s, 3H), 0,00(TMS)

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
582		A	404,43	3,21	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,46 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,32 - 8,28 (m, 3H), 7,10 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 2,26 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,68 - 1,59 (m, 3H), 1,36 (m, 2H) e 1,24 (s, 3H) ppm
583		A	418,45	1,65	1H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,72 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,3(m, 2H), 4,1(m, 1H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,75-3,50(dd, 1H), 2,45-2,35(m, 1H), 2,35-2,15(m, 2H), 1,95-1,85(m 1H), (1,65(dd, 3H), 0,00(TMS) ppm
584		A	483,44	2,52	1H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,45 (m, 1H), 8,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,31 (m, 2H), 8,01 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,62 - 4,43 (m, 2H), 4,39 - 3,72 (m, 5H), 3,68 (s, 2H), 3,43 - 3,40 (m, 1H), 3,15 (s, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,33 (s, 2H) e 2,08 (s, 2H) ppm
585		A	418,41	3,21	1H NMR (300 MHz, MeOD) ? 8,80 ? 8,76 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,3, 1H), 8,27 ? 8,23 (m, 1H), 4,49 ? 4,42 (m, 1H), 2,43 ? 2,34 (m, 1H), 2,09 (d, J = 6,2, 1H), 1,98 ? 1,36 (m, 12H), 0,94 (dd, J = 11,3, 3,8, 3H).
586	A	A	418,38	2,95	1H NMR (300 MHz, MeOD) ? 8,93 ? 8,85 (m, 2H), 8,93 ? 8,87 (m, 1H), 8,31 (dd, J = 4,5, 1,2, 2H), 8,31 (dd, J = 4,5, 1,2, 2H), 8,30 (d, J = 2,3, 1H), 8,19 (d, J = 5,0, 1H), 5,26 ? 5,20 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 3,3, 1,6, 2H), 3,33 (ddt, J = 6,6, 3,3, 1,6, 118H), 2,11 (dd, J = 8,0, 5,8, 2H), 1,80 (tdd, J = 21,2, 18,9, 11,6, 8H), 1,63 ? 1,54 (m, 3H), 0,86 (q, J = 7,4, 4H)
587	A	A	421,4	1,56	
588	A	A	421,4	1,56	
589		A	427,42	1,56	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 11,99 (m, 1H), 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,66 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,15 - 1,90 (m, 3H), 1,75 - 1,68 (m, 1H) e 1,49 - 1,37 (m, 1H) ppm

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
590		C	433,37	2,09	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,81 (d, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,98 (d, 1H), 4,48 (s, 1H), 2,92 - 2,86 (m, 1H), 2,80 - 2,56(m, 3 H), 1,94-1,83 (m, 3H), 1,72 - 1,65 (m, 1H), 1,25(d, 6H), 0,00 (s, H) ppm
591	A	A	433,41	2,6	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,34 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,74 - 1,62 (m, 1H) e 1,54 - 1,28 (m, 3H) ppm
592		A	463,42	2,52	1H NMR (300 MHz, METANOL-d4) Shift 8,84 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, J = 3,97 Hz, 1H), 4,18 - 4,34 (m, 1H), 4,14 (s amplo., 2H), 3,49 - 3,74 (m, 3H), 3,3 (s, 3H) 2,38 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 13,41 Hz, 1H), 1,84 - 2,11 (m, 2H), 1,51 - 1,78 (m, 1H), 1,12 - 1,47 (m, 3H)
593		A	418,21	1,47	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,65 (s, 2H), 2,40 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 2H), 1,64 - 1,55 (m, 1H) e 1,44 - 1,12 (m, 3H) ppm
594	A	A	427,37	1,61	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,31 (s, 1H), 11,86 - 11,77 (m, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,57 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,10 - 1,90 (m, 3H), 1,72 - 1,62 (m, 2H) e 1,51 - 1,35 (m, 1H) ppm
595	A	A	405,37	1,65	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 - 8,15 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,10 - 3,06 (m, 1H), 2,82 - 2,78 (m, 1H), 2,57 - 2,50 (m, 2H), 2,11 - 1,95 (m, 3H), 1,71 - 1,63 (m, 2H) e 1,48 - 1,35 (m, 1H) ppm

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
596	A	A	402,34	2,99	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,86 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,85 - 1,59 (m, 3H) e 1,51 - 1,36 (m, 2H) ppm
597	C	A			H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,71 - 4,67 (m, 1H), 3,25 - 3,22 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 1,86 (d, J = 11,0 Hz, 1H) e 1,70 - 1,58 (m, 5H) ppm
598	A	A	432,41	1,83	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,14 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,38 - 2,26 (m, 2H), 2,12 - 2,08 (m, 1H), 1,92 - 1,70 (m, 2H), 1,66 - 1,55 (m, 1H), 1,20 (d, J = 7,5 Hz, 6H), 0,00 (TMS) ppm
599	A	A	446,46	2,28	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,86 (d, J = 2,4 Hz, H), 8,23 (d, J = 2,3 Hz, H), 8,17 (s, H), 8,03 (d, J = 4,1 Hz, H), 4,46 (m, 1H), 3,05 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,34 (dd, J = 11,3, 20,6 Hz, 2H), 2,08 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,89 - 1,71 (m, 2H), 1,66 - 1,54 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 6H), e -0,00 (TMS) ppm
600	A	A	460,46	2,31	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,81 (d, J = 2,4 Hz, H), 8,22 (d, J = 2,4 Hz, H), 8,14 (s, H), 8,02 (d, J = 4,0 Hz, H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 3,61 (s, H), 2,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,80-2,75(m, 1H), 2,39-2,32 (m, 2H), 2,32 (s, H), 2,15 (dd, J = 3,6, 12,7 Hz, 1H), 1,91 - 1,79 (m, 2H), 1,53 - 1,47 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 6H), e -0,00 (TMS) ppm
601	A	A	490,47	2	H NMR (300,0 MHz, MeOD) 8,88 (d, J = 2,3 Hz, H), 8,23 (d, J = 2,3 Hz, H), 8,17 (s, H), 8,02 (d, J = 4,1 Hz, H), 4,47 - 4,41 (m, 1H), 3,38 (m, H), 3,32 - 3,23 (m, 4H), 3,24(s, 3H), 3,12 - 3,07 (m, 1H), 2,73 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,35 - 2,29 (m, 2H), 2,19 - 2,15 (m, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,47 - 1,42 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,5 Hz, 6H), e -0,00 (s, H) ppm

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
602	A	A	472,42	2,31	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,82 (d, J = 2,4 Hz, H), 8,22 (d, J = 2,3 Hz, H), 8,15 (s, H), 8,01 (d, J = 4,0 Hz, H), 4,41(m, 1H), 3,02 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,59 - 2,47 (m, 2H), 2,40 - 2,30 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,89 - 1,85 (m, 1H), 1,78 - 1,66 (m, 1H), 1,61 - 1,55 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,68 - 0,63 (m, 2H), 00,44 - 0,40 (m, 2H) e 0,00 (s, H) ppm
603	A	A	434,2	1,54	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,31 (s, 1H), 8,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,20 - 8,16 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,70 - 2,64 (m, 2H), 2,36 - 2,27 (m, 3H), 1,94 (s, 1H), 1,71 (s, 2H) e 1,48 (s, 1H) ppm
604	A	A	461,2	1,79	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,19 - 8,14 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,00 - 3,96 (m, 1H), 3,54 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,03 - 2,91 (m, 1H), 2,78 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,11 - 1,92 (m, 3H), 1,71 (s, 2H), 1,43 - 1,35 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,22 (s, 1H) e 1,14 (s, 3H) ppm
605	C	C	391,07	1,425	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,51 (s, 1H), 8,72 - 8,57 (m, 3H), 8,35 - 8,32 (m, 3H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,33 - 3,24 (m, 4H), 2,29 (s, 1H) e 2,12 - 2,06 (m, 2H) ppm
606	A	A	432,15	1,62	
607	C	C	433,18	1,87	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,48 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,32 - 8,29 (m, 3H), 7,68 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,77 - 4,73 (m, 1H), 4,27 - 4,10 (m, 2H), 3,76 - 3,40 (m, 2H), 3,19 - 3,04 (m, 2H) e 2,15 - 1,83 (m, 6H) ppm. 2,05 e 2,03 (acetil rotamers, two burried s, 3H)
608	A	A	433,36	2,88	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 9,03 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,30 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,06 (s, 2H), 1,91 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,64 - 1,23 (m, 5H), 0,99 (t, J = 6,9 Hz, 3H), e 0,00 (TMS), ppm

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
609	A	A	433,32	2,79	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,68(s, 1H), 8,64 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), , 4,71 - 4,63 (m, 1H), 3,33 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,04 (m, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,70 - 1,50 (m, 2H), 1,03 (m, 3H), e 0,00 (TMS) ppm
610	A	C	449,42	1,52	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,98 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 3,9, 8,2 Hz, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,23 - 3,07 (m, 1H), 2,86 - 2,77 (m, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,44 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,65 - 1,56 (m, 1H) e 1,42 - 1,17 (m, 3H) ppm
611	A	A	447,4	1,95	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 3,96 - 3,88 (m, 1H), 3,61 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,39 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,37 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 2H), 1,67 (q, J = 13,4 Hz, 1H) e 1,45 - 1,22 (m, 3H) ppm
612	A	A	418,37	4,59	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,77 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,92 - 1,35 (m, 8H) e 0,93 (t, J = 7,7 Hz, 3H) ppm
613	A	A	388,13	1,82	
614	A	A	459,35	3,06	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,31 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,04 (s, 1H), 2,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,59 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 2,26 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 1,94 (s, 1H), 1,72 (s, 2H) e 1,48 (s, 1H) ppm
615	A	A	378,3	3,59	
616	C	C	378,3	3,74	

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
617 (diastero-mer 1)	A	A	386,35	3,58	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 13,15 (s, H), 9,58 (s, 1H), 9,49 (d, J = 6,4 Hz, 111H), 9,23 (s, H), 8,59 (s, H), 8,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,11 (s, 2H), 1,96 - 1,85 (m, 4H), 1,5-1,2 (m, 2H), e -0,00 (s, H) ppm
618 (diastero-mer 2)	A	A	386,34	3,16	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 13,13 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,16 (d, J = 12,5 Hz, H), 2,06 (s, 1H), 2,02 - 1,78 (m, 4H), 1,66 - 1,60 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), e 0,00 (s, H) ppm
619	A	A	446,23	2,23	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,30 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,51 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 9,2, 17,9 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 2H), 1,70 (d, J = 11,3 Hz, 2H) e 1,43 - 1,35 (m, 1H) ppm
620	B	A	400,41	1,92	
621	A	A	445,45	2,39	
622	A	A	431,42	2,46	
623	A	A	435,4	3,62	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,35 - 8,25 (m, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,02 - 4,60 (m, 3H), 4,37 - 4,20 (m, 3H), 3,62 - 3,40 (m, 2H), 3,17 - 2,62 (m, 2H), 2,10 (s, 1H) e 1,85 - 1,60 (m, 3H) ppm
624	A	B	378,15	2,49	MeOH d4 8,8 (d, 1H); 8,2 (d, 1H); 8,1 (s, 1H); 7,9 (d, 1H); 4,2 (dd, 1H_); 3,6 (dt, 1H); 3,4 (dd, 1H); 2,2 (bd, 1H); 2,05 (bd, 1H); 1,8 (dr, 1H); 1,6 (m, 1H); 1,4 (m, 2H).
625	A	A	378,34	2,42	MeOH d4 8,8 (d, 1H); 8,2 (d, 1H); 8,1 (s, 1H); 7,9 (d, 1H); 4,2 (dd, 1H_); 3,6 (dt, 1H); 3,4 (dd, 1H); 2,2 (bd, 1H); 2,05 (bd, 1H); 1,8 (dr, 1H); 1,6 (m, 1H); 1,4 (m, 2H).

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
626	A	A	390,39	4,05	H NMR (300,0 MHz, CDCl3) d 8,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,3 Hz,1 H), 8,17 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,28(CDCl3), 6,8 (s, 1H), 4,67 (m, 1H), 2,1-1,88 (m, 4H), 1,8 - 1,50 (m, 7H), 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ppm
627 (diastero-mer 1)	A	A	388,36	4,01	H NMR (300,0 MHz, CDCl3) d 9,65 (s,1 H), 8,97 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,28(s, CDCl3), 6,75 (s, 1H), 6,06 (dd, J = 10,7, 17,3 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,66 (qn, J = 4,0 Hz, 1H),2,08 - 1,86 (m, 4H), 1,79 - 1,61 (m, 6H), 1pp
628 (diastero-mer 2)	A	A	388,37	3,65	H NMR (300,0 MHz, CDCl3) d 9,62 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,34 (3, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10(s, 1H), 7,28(s, CDCl3), 6,03 (dd, J = 10,7, 17,3 Hz, 1H), 5,39 - 5,30 (m, 1H), 5,10 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,87 - 4,81 (m, 1H), 4,76 - 4,64 (m, 1H), 2,29 - 2,24 (m, 2H), 2,19 - 2,02 (m, 2H), 1,84 - 1,78 (m, 3H), 1,62 - 1,21 (m, 3H), ppm
629	A	A	446,23	4,45	
630	A	A	390,36	3,95	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,72 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 4,65 - 4,60 (m, 1H), 2,66 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,46 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,17 - 2,04 (m, 3H) e 1,57 - 1,44 (m, 4H) ppm
631	A	A	378,15	3,1	
632	A	A	378,15	2,97	
633	A	A	473,42	3,25	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 3H), 3,54 - 3,30 (m, 2H), 2,52 - 2,43 (m, 1H), 2,37 - 2,33 (m, 1H), 2,20 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,90 - 1,88 (m, 1H), 1,83 - 1,63 (m, 4H) e 1,59 - 1,26 (m, 3H) ppm

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
634	A	A	433,21	3,47	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,42 (t, J = 5,5 Hz, 3H), 2,20 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,03 (d, J = 11,0 Hz, 2H) e 1,76 - 1,29 (m, 4H) ppm
635	A	A	459,38	3,12	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,48 - 8,45 (m, 2H), 8,29 - 8,23 (m, 2H), 4,84 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,26 - 4,23 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,77 - 3,62 (m, 2H), 2,36 (s, 1H), 2,18 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,70 - 1,25 (m, 4H) e 1,59 (s, 3H) ppm
636	A	A	473,4	3,12	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 3,96 - 3,87 (m, 3H), 3,47 - 3,37 (m, 2H), 2,49 - 2,35 (m, 2H), 2,21 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 11,9 Hz, 2H) e 1,83 - 1,23 (m, 8H) ppm
637	A	A	474,43	2,39	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,68 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,33 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 2H), 4,21 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,04 - 3,92 (m, 2H), 3,58 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,23 - 3,08 (m, 2H), 2,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,05 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 1,72 (m, 2H) e 1,59 - 1,44 (m, 2H) ppm
638	A	A	459,37	3,77	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,55 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,46 - 8,45 (m, 1H), 8,29 - 8,27 (m, 2H), 4,28 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,00 - 3,87 (m, 3H), 2,36 - 2,16 (m, 3H), 2,00 - 1,91 (m, 5H) e 1,75 - 1,41 (m, 4H) ppm
639	C	C	472,46	2,39	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,66 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,43 - 4,36 (m, 1H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 3,43 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,38 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 6H) e 1,74 - 1,30 (m, 4H) ppm

Nºs dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
640 (diastereomer 1)	A	A	447,41	3,37	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 4,14 (q, J = 6,1 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,40 - 2,19 (m, 4H), 2,03 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,59 - 1,44 (m, 3H) e 1,18 (d, J = 6,1 Hz, 3H) ppm
641 (diastereomer 2)	A	A	447,41	3,47	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 4,14 (q, J = 6,1 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,40 - 2,19 (m, 4H), 2,03 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,59 - 1,44 (m, 3H) e 1,18 (d, J = 6,1 Hz, 3H) ppm
642	A	A	433,38	3,52	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,68 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,98 (m, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,23 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,04 (d, J = 11,0 Hz, 2H) e 1,77 - 1,36 (m, 7H) ppm
643	A	A	404,36	3,3	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,26 - 5,22 (m, 1H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 1,87 - 1,82 (m, 4H), 1,68 - 1,59 (m, 3H) e 1,36 (s, 3H) ppm
644	C	C	418,4	3,37	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,26 - 5,23 (m, 1H), 2,14 - 2,09 (m, 1H), 1,96 - 1,72 (m, 6H), 1,59 (s, 3H) e 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm
645	A	A	418,41	3,37	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,25 - 5,23 (m, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 1,98 - 1,74 (m, 6H), 1,58 (m, 3H) e 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm
646	A	A	392,35	3,35	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,30 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 - 8,15 (m, 2H), 4,57 - 4,54 (m, 1H), 4,4-4,3(s, 1H), 4,08 - 4,01 (m, 1H), 3,37 - 3,29 (m, 2H), 3,17 (d, J = 5,3 Hz, H), 2,50(qn, J = 1,7Hz DMSO), 1,99 (s, 1H), 1,91 (d, J = 3,6 Hz, H), 1,77 - 1,65 (m, 6H), 1,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
647	A	A	474,4	3,59	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,56 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,30 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 4,26 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,82 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 3,65 - 3,61 (m, 4H), 3,39 - 3,36 (m, 4H), 2,36 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 10,2 Hz, 2H) e 1,70 - 1,32 (m, 4H) ppm
648	A	A	489,38	3,67	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,65 (s, 1H), 8,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 2,9, 5,5 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,06 - 3,54 (m, 7H), 2,55 - 2,38 (m, 2H), 2,19 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,03 - 1,99 (m, 3H) e 1,69 - 1,24 (m, 5H) ppm
649	A	A	475,37	3,32	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 4,4, 6,0 Hz, 1H), 4,53 - 4,45 (m, 1H), 4,21 - 3,50 (m, 5H), 2,52 - 2,43 (m, 1H), 2,27 - 2,04 (m, 5H) e 1,72 - 1,27 (m, 4H) ppm
650	A	A	461,38	3,79	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,56 - 8,54 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,34 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,73 - 1,37 (m, 4H) e 1,15 (s, 6H) ppm
651	A	A	473,41	4,1	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,56 - 8,51 (m, 2H), 8,33 - 8,29 (m, 2H), 4,30 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 11,5, 23,4 Hz, 2H), 3,83 - 3,79 (m, 1H), 3,55 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 4H) e 1,73 - 1,37 (m, 8H) ppm
652	A	A	459,41	3,86	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 4,02 - 3,88 (m, 3H), 3,86 - 3,78 (m, 2H), 3,07 - 3,02 (m, 1H), 2,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,19 - 2,06 (m, 4H) e 1,79 - 1,35 (m, 4H) ppm
653	A	A	418,4	3,37	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,76 - 1,58 (m, 7H) e 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm
654	B	B	411,37	2,87	

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
655 (diastereomer 1)	A	A	376,39	3,93	H NMR (300,0 MHz, CDCl3) d 10,63 (s, 1H), 8,85 - 8,82 (m, 1H), 8,27 (dd, J = 2,4, 12,5 Hz, 1H), 8,17 - 8,14 (m, 1H), 8,03 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,28 (s, H), 4,84 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,58 (dq, J = 3,9, 15,7 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,09 - 1,95 (m, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 3H), 1,47 - 1,32 (m, 5H) e 1,22 (td, J = 12,4, 5,2 Hz, 1H) ppm
656 (diastereomer 2)	A	A	376,38	4,01	H NMR (300,0 MHz, CDCl3) d 9,54 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,28 (s, H), 6,66 (s, 1H), 4,62 - 4,59 (m, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 4H), 1,81 (dd, J = 4,5, 14,9 Hz, 2H) e 1,68 - 1,57 (m, 5H) ppm
657	C	C	394,41	2,97	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,41 (s, 1H), 8,80 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,80 - 4,50 (m, 3H), 4,47 (dd, J = 7,5, 14,8 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 5,3, 6,3 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 5,1, 5,0 Hz, 1H), 3,50 - 3,37 (m, 2H), 2,36 - 2,24 (m, 1H), 2,04 (dd, J = 8,3, 13,5 Hz, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,27 (td, J = 8,4, 4,4 Hz, 1H) e 1,21 (s, 1H) ppm
658	A	A	459,29	3,5	
659	A	A	445,21	3,41	
660	A	A	445,21	3,35	
661	A	A	395,17	2,13	
662	A	A			H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,26 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 2,8, 9,8 Hz, 1H), 8,27 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,39 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,24 - 4,21 (m, 1H), 3,64 - 3,61 (m, 1H), 3,05 - 3,02 (m, 1H), 2,77 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 2,36 (ddd, J = 4,8, 12,7, 12,7 Hz, 2H), 2,18 - 2,12 (m, 2H), 1,95 - 1,91 (m, 1H), 1,76 - 1,72 (m, 1H) e 1,66 - 1,41 (m, 2H) ppm
663	A	A	445,34	2,64	
664	A	A	431,26	2,48	
665	A	A	431,26	2,53	
666	D		428,3	2,6	
667	D		414,5	1,4	

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
668		A	429,3	3,51	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 - 8,16 (m, 2H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 1H), 3,31 - 3,16 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,40 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 2,00 - 1,95 (m, 1H), 1,77 - 1,60 (m, 2H) e 1,50 - 1,38 (m, 1H) ppm
669	A	A	386,08	2,26	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,31 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 - 8,17 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,07 - 3,03 (m, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,29 - 2,10 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,87 - 1,65 (m, 2H) e 1,49 - 1,40 (m, 1H) ppm
670	C	C	559,42	3,57	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 4,84 - 4,80 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 3H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,59 - 1,51 (m, 4H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H) e 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm
671	C	C	531,4	3,14	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,82 - 4,79 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,25 (dd, J = 7,6, 10,1 Hz, 1H), 3,54 - 3,47 (m, 2H), 3,11 - 3,04 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,59 (m, 4H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H) e 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm

Tabela 2: Dados de IC_{50}, EC_{50}, NMR e LCMS de Compostos das FIGs. 4 e 5:

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
672	A	A	432,28	3,83	
673	A	A	448,28	3,81	
674	A	A	405,15	3,16	
675	C	C	428,32	2,2	
676	A	A	445,34	2,45	
677	A	A	404,38	3,32	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 - 8,19 (m, 2H), 7,97 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 2,8,

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					9,4 Hz, 1H), 2,24 - 2,16 (m, 1H), 2,11 - 2,05 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,63 - 1,52 (m, 4H) e 1,26 (s, 3H) ppm
678	A	A	388,44	3,13	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,67 (dd, J = 2,4, 9,1 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 - 8,31 (m, 2H), 5,27 - 5,23 (m, 1H), 2,12 - 2,04 (m, 1H), 1,88 - 1,80 (m, 4H), 1,66 - 1,56 (m, 3H) e 1,35 (s, 3H) ppm
679	A	A	471,06	3,28	
680	A	A	471,19	3,31	
681	A	A	447,5	3,65	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,36 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 3,89 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,00 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,78 - 1,39 (m, 4H) e 1,34 (d, J = 8,3 Hz, 6H) ppm
682	A	A	473,49	3,96	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 1H), 3,94 - 3,87 (m, 3H), 2,33 - 2,19 (m, 3H), 2,04 - 1,88 (m, 3H), 1,90 - 1,73 (m, 2H), 1,73 - 1,41 (m, 4H) e 1,36 (d, J = 8,6 Hz, 3H) ppm
683	A	A	417,49	3,85	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 2,35 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,23 - 2,16 (m, 3H), 2,02 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 1,77 - 1,64 (m, 1H), 1,58 - 1,43 (m, 2H), 1,40 - 1,23 (m, 1H) e 1,11 (t, J = 7,6 Hz, 3H) ppm
684	A	A	429,49	3,86	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 1H), 3,96 - 3,88 (m, 1H), 2,35 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,04 - 2,00 (m, 2H), 1,72 - 1,27 (m, 5H) e 0,88 - 0,70 (m, 4H) ppm
685	A	A	431,49	3,87	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,56 - 8,52 (m, 1H), 8,33 (dd, J = 2,3, 5,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,39 - 4,30 (m, 1H), 3,94 - 3,86 (m, 1H), 2,48 - 2,34 (m, 2H), 2,17 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,71 - 1,67 (m, 1H), 1,62 - 1,27 (m, 3H) e 1,10 (d, J = 6,1 Hz, 6H) ppm

Nºs dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
686	A	A	443,49	3,99	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,43 - 4,32 (m, 1H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 2,31 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,04 - 1,97 (m, 2H), 1,76 - 1,58 (m, 2H), 1,53 - 1,33 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,18 - 1,03 (m, 2H) e 0,63 - 0,55 (m, 2H) ppm
687	A	C	450,2	3,43	
688	A	A	475,41	4,65	
689	A	A	445,47	3,7	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 4,00 - 3,93 (m, 1H), 2,35 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,03 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,74 - 1,35 (m, 4H), 1,18 - 1,14 (m, 2H) e 0,99 - 0,86 (m, 2H) ppm
690	A	A	469,47	3,84	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,33 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,21 - 3,16 (m, 1H), 2,96 - 2,90 (m, 3H), 2,33 - 2,20 (m, 2H), 1,99 - 1,94 (m, 1H), 1,80 - 1,60 (m, 2H) e 1,47 - 1,35 (m, 1H) ppm
691	A	A			
692	A	A	420,3	3,13	
693	A	A	448,32	3,51	
694	A	A	420,3	2,94	
695	A	A	448,32	3,3	
696	A	A	390,42	3,29	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,55 (bs, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,94 (bs, 1H), 4,11 (bs, 1H), 2,26 - 2,02 (m, J = 10,7 Hz, 3H), 2,00 - 1,69 (m, J = 32,8, 20,4 Hz, 4H), 1,68 - 1,21 (m, 5H).
697	A	A	447,49	3,91	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,71 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 2,37 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,74 - 1,62 (m, 1H), 1,57 - 1,39 (m, 2H), 1,39 - 1,25 (m, 1H) e 1,19 (d, J = 6,1 Hz, 6H) ppm

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
698	A	A	447,48	3,6	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,71 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 3,93 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,38 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,71 - 1,49 (m, 4H), 1,35 - 1,22 (m, 2H) e 0,93 (s, 3H) ppm
699	A	A	461,51	4,18	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,70 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 3,77 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 2,38 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,88 - 1,84 (m, 1H), 1,71 - 1,28 (m, 4H) e 0,91 (d, J = 4,5 Hz, 6H) ppm
700	A	A	433,49	4	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,70 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 4,01 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,38 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,75 - 1,62 (m, 1H), 1,57 - 1,39 (m, 2H) e 1,36 - 1,19 (m, 4H) ppm
701	A	A	457,48	4,03	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,69 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,37 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,70 - 3,57 (m, 1H), 2,37 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,78 (s, 3H) e 1,70 - 1,22 (m, 4H) ppm
702	A	A	443,46	3,84	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,69 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,41 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,65 - 3,53 (m, 3H), 2,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,02 (t, J = 13,2 Hz, 2H) e 1,70 - 1,27 (m, 4H) ppm
703	A	A	417,52	3,66	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,54 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 2,7, 9,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,35 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 11,7 Hz, 2H) e 1,73 - 1,36 (m, 4H) ppm
704	A	A	457,56	3,77	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,51 (s, 1H), 8,39 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,79 -

Nºs dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					3,76 (m, 1H), 3,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,31 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,20 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 4H) e 1,67 - 1,33 (m, 8H) ppm
705	A	A	403,49	3,47	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,54 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 2,6, 9,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,68 - 3,61 (m, 4H), 2,39 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,03 - 1,99 (m, 2H) e 1,65 - 1,25 (m, 4H) ppm
706	A	A	458,53	3,42	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,52 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 2,7, 9,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,81 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,65 - 3,62 (m, 4H), 3,37 - 3,34 (m, 4H), 2,35 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 11,0 Hz, 2H) e 1,66 - 1,29 (m, 4H) ppm
707					
708	A	A	432,5	3,49	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,22 - 5,19 (m, 1H), 2,15 - 2,10 (m, 1H), 2,01 - 1,72 (m, 6H), 1,64 - 1,53 (m, 3H), 1,40 - 1,13 (m, 2H) e 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm
709 (enantiômero 1, vide 710)	A	A	390,46	4,11	H NMR (300,0 MHz, CDCl3) d 9,89 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,28 (s, H), 6,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,65 - 4,61 (m, 1H), 2,04 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,87 - 1,84 (m, 3H), 1,77 - 1,71 (m, 3H), 1,65 - 1,55 (m, 2H), 1,38 - 1,22 (m, 3H) e 0,92 - 0,85 (m, 3H) ppm
710 (enantiômero 2, vide 709)	A	A	390,47	4,02	H NMR (300,0 MHz, CDCl3) d 10,15 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 2,4, 7,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,05 - 8,02 (m, 1H), 7,30 (d, J = 11,4 Hz, H), 4,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,68 - 4,55 (m, 1H), 2,30 - 2,24 (m, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 5H), 1,66 - 1,49 (m, 2H), 1,45 - 1,16 (m, 3H) e 1,01 - 0,90 (m, 3H) ppm
711	C	C	503,52	2,91	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,45 - 8,31 (m, 2H), 5,25 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,15 - 3,95 (m, 2H), 3,84 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 14,1 Hz, 3H), 3,26 - 3,03 (m, 3H), 2,66 (s, 2H), 2,40 - 2,13 (m, 3H),

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					2,02 (d, J = 32,7 Hz, 4H), 1,82 - 1,46 (m, 3H).
712	A	A	402,47	3,98	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,28 (s, 1H), 8,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,98 - 5,84 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 5,02 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,52 - 4,42 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 2,19 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,06 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,95 - 1,77 (m, 2H), 1,57 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 12,3 Hz, 1H) e 1,28 - 1,16 (m, 2H) ppm
713	A	A	402,49	4,13	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,31 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,00 - 5,86 (m, 1H), 5,09 - 5,03 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,36 - 4,33 (m, 1H), 2,33 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,86 - 1,70 (m, 3H) e 1,65 - 1,35 (m, 5H) ppm
714	A	A	435,34	3,3	
715	A	A	491,39	3,68	
716	A	A	477,37	3,75	
717	A	A	436,48	3,71	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,79 (dd, J = 2,4, 5,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 1,5, 4,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,73 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 4,55 - 4,51 (m, 2H), 3,85 - 3,82 (m, 1H), 2,02 - 1,87 (m, 3H), 1,72 - 1,41 (m, 5H) e 1,31 - 1,19 (m, 2H) ppm
718	A	A	436,49	3,6	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,29 (s, 1H), 8,71 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 2,8, 4,5 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 3,8, 10,5 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,00 - 1,97 (m, 2H), 1,82 - 1,63 (m, 4H) e 1,59 - 1,45 (m, 4H) ppm
719	A	A	443,5	4,07	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,58 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,36 - 8,23 (m, 4H), 7,81 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 2,14 - 1,22 (m, 8H), 0,91 - 0,80 (m, 1H), 0,40 - 0,31 (m, 2H) e 0,20 - 0,10 (m, 2H) ppm

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
720	A	A	459,5	3,99	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,72 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,39 - 8,37 (m, 2H), 4,42 - 4,08 (m, 3H), 4,02 - 3,88 (m, 2H), 3,64 - 3,57 (m, 1H), 3,18 - 3,12 (m, 3H) e 2,12 - 1,19 (m, 9H) ppm
721	A	A	417,5	3,93	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,31 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 4,19 - 4,06 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 5,6, 7,1 Hz, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,13 - 1,20 (m, 8H) e 0,98 (t, 3H) ppm
722	A	A	447,52	4,11	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 13,14 (s, 1H), 9,50 - 9,45 (m, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 5,60 (s, H), 5,50 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 2,94 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,81 (qn, J = 6,3 Hz, 1H), 2,51 (s, H), 2,32 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,08 (s, 2H), 1,87 - 1,64 (m, 4H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H) e -0,00 (s, H) ppm
723	A	A	445,5	4,03	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,51 - 4,28 (m, 1H), 4,01 - 3,80 (m, 1H), 2,40 - 2,15 (m, 2H), 2,11 - 1,86 (m, 2H), 1,84 - 1,26 (m, 4H), 1,18 (s, 9H)
724	A	A	428,45	3,69	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,52 - 4,34 (m, 1H), 4,02 - 3,84 (m, J = 11,5 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,40 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,14 - 1,97 (m, 2H), 1,81 - 1,23 (m, 4H).
725	A	A	446,48	2,47	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,56 - 4,37 (m, 1H), 4,13 - 3,98 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,92 (d, J = 3,6 Hz, 6H), 2,43 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,07 (t, J = 13,1 Hz, 2H), 1,83 - 1,24 (m, 4H).
726	A	A	443,53	3,92	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,47 - 4,24 (m, 1H), 4,01 - 3,77 (m, 1H), 3,14 - 2,98 (m, 1H), 2,41 - 1,01 (m, 14H).

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
727	A	A	457,51	4,04	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,51 - 4,30 (m, 1H), 4,04 - 3,80 (m, 1H), 3,25 - 3,04 (m, 1H), 2,39 (d, J = 20,1 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,94 - 1,24 (m, 4H), 1,12 (dd, J = 10,1, 3,0 Hz, 6H), 1,04 - 0,94 (m, J = 9,4, 4,3 Hz, 1H), 0,75 - 0,62 (m, 1H).
728	A	A	459,56	4,17	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 22,9 Hz, 1H), 8,36 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,53 - 4,27 (m, J = 11,6, 8,2, 3,7 Hz, 1H), 4,02 - 3,83 (m, J = 15,7, 7,7 Hz, 1H), 2,37 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 2,06 (s, 2H), 1,82 - 1,15 (m, 4H), 1,01 (s, 9H).
729	A	A	486,54	2,78	
730	A	A	488,52	3,82	
731	C	C			(400MHz, DMSO-d6): 12,33 (s amplo, trocado com D2O, 2H), 8,72 (d, J=1,6Hz , 1H), 8,27(d, J=2,4Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (d, J=3,6Hz, 1H), 7,47(d, J=7,2H z,trocado com D2O, 1H), 4,04-4,02 (m, 1H), 2,17-2,00 (m, 5H), 1,63-1,39 (m, 4 H).
732	A	A			(400MHz, CDCl3):12,33(s, 1H), 8,75(d, J=2,4Hz,1H), 8,28(d,J=2,4Hz,1H), 8, 18(s,1H), 8,12(d, J=4Hz,1H), 7,49(d,J=8Hz,1H),4,3(t,J=5,2Hz,1H),4,0 4-3,97(m,1H), 3,48-3,43(m,1H),3,38-3,34(m,2H), 2,09-2,0(m,1H),1,95-1,93(m,1H),1,81-1,25(m,7H) .
733	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12,33(s amplo, trocado com D2O, 1H), 8,27(d, J=2Hz, 1 H), 8,19(s,1H), 8,11(d, J=3,6Hz,1H), 7,39(d, J=6,4Hz, Trocado com D2O,1H), 4, 05(s amplo, 1H), 2,39(s,1H), 2,14-2,12(m,2H), 1,77-1,61(m,6H).
734	A	A	443,4	3,39	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,77 - 3,50 (m, 2H), 2,35 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,71 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,38 (tdd, J = 16,2, 11,9, 4,6 Hz, 6H), 1,08 (t, J = 5,5 Hz, 3H), 1,04 - 0,94 (m, 1H), 0,61 - 0,49 (m, 1H).

Nºs dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
735	A	A	529,46	4,62	
736	A	A	489,4	4,56	
737	A	A	485,44	4,57	
738	A	A	439,37	3,31	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,60 (d, J = 37,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 23,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,00 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 2,47 - 2,31 (m, 2H), 2,23 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,12 - 1,97 (m, 2H), 1,77 - 1,17 (m, 5H), 0,95 - 0,83 (m, 1H).
739	A	C	486,52	2,16	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,65 (d, J = 45,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 23,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,10 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 12,1 Hz, 3H), 2,36 (s, 1H), 2,28 - 1,25 (m, 16H).
740	A		447,53	3,98	H NMR (300 MHz, MeCD) d 8,73(s, 1H), 8,45(s, 1H), 8,37(d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,25(d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,89 - 4,8 (m, 1H), 3,02 - 2,95(m, 2H), 2,86(d, J = 0,5 Hz, 1H), 2,65(d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,46(d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,03 - 1,98(m, 1H), 1,9 - 1,8(m, 1H), 1,78 -1,68(m, 1H), 1,5 - 1,3(m, 2H), 0,95(t, J = 7,3 Hz, 3H) e 0,0(s, TMS)
741	A		470,46	3,82	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,73 (dd, J = 10,1, 6,3 Hz, 6H), 2,30 - 2,15 (m, 1H), 2,04 - 1,86 (m, 1H), 1,85 - 1,50 (m, 6H).
742	A		470,49	3,7	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,30 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,55 - 4,36 (m, 1H), 3,71 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 3,68 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 2,16 - 2,01 (m, 2H), 2,00 - 1,72 (m, 3H), 1,71 - 1,41 (m, 2H), 1,39 - 1,18 (m, 1H).
743	A	A	419,34	2,86	
744	A	A	419,34	2,61	
745	A	A	447,5	3,8	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,70 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,95 (d, J = 15,2 Hz, 3H), 2,25 (d, J = 11,8 Hz,

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					1H), 2,09 (s, 2H), 1,98 - 1,39 (m, J = 62,5 Hz, 5H).
746 (mistura racêmica de diaste-reômero 1 com rela-ção a 1-OH do anel cicloexila, vide 755)	A	A	422,48	3,6	
747	A	A	448,48	3,42	
748	A		448,5	3,51	
749	A	A	422,47	3,6	
750	A	A	447,36	3,07	
751	A	A	433,35	2,88	
752	A	A	447,36	2,78	
753	A	A	454,4	3,32	
754	A	C	406,35	3,16	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,37 - 4,57 (m, 49H), 2,42 (dd, J = 13,3, 4,2 Hz, 2H), 2,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,07 - 1,87 (m, 3H), 1,77 (dd, J = 18,1, 8,6 Hz, 3H).
755 (mistura racêmica de diaste-reômero 2 com rela-ção a 1-OH do anel cicloexila, vide 746)	A	C	406,35	3,03	
756	A	A	472,45	2,24	
757	A	A	399,52	3,29	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 9,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,54 - 4,32 (m, 1H), 4,18 - 3,99 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,44 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,97 (t, J = 13,6 Hz, 2H), 1,77 - 1,28 (m, 4H).

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
758	A	A	427,4	3,26	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,71 (dd, J = 14,6, 2,9 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,39 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 1H), 2,03 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,70 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,61 - 1,18 (m, 8H).
759	A	A	460,48	2,15	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,72 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 - 8,44 (m, 1H), 8,38 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,97 - 2,80 (m, 7H), 2,47 (s, 1H), 2,22 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,84 - 1,19 (m, 9H).
760	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12,35 (s amplo, 1H), 8,75 (d, J=2,4Hz,1H), 8,29(d,J=2Hz,1 H), 8,2-8,17(m,2H), 6,97(d,J=6,8Hz, 1H), 4,6-4,54(m,1H),4,5(s amplo, 1H),3,58-3,48(m,2H),2,57(s,1H),2,33-2,227(m,2H),1,76-1,69(m,2H),1,61-1,59(m,1H),1,43-1,32(m,2H)
761	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12,35 (s amplo, 1H), 8,75(d,J=2,4Hz,1H), 8,29(d,J=2Hz,1H) , 8,2-8,17(m,2H), 6,97(d,J=6,8Hz, 1H), 4,6-4,55(m,1H),4,5(s amplo, 1H),3,58-3,5(m,2 H),2,56(s,1H),2,33-2,227(m,2H),1,76-1,69(m,2H),1,61-1,59(m,1H),1,43-1,32(m,2H)
762	A	A	406,35	3,23	
763	A	A	406,35	3,06	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,37 - 4,57 (m, 49H), 3,38 - 3,26 (m, 26H), 2,42 (dd, J = 13,3, 4,2 Hz, 2H), 2,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,07 - 1,87 (m, 3H), 1,77 (dd, J = 18,1, 8,6 Hz, 3H).
764	A	A	420,36	3,2	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,91 - 4,77 (m, 27H), 3,77 (s, 3H), 3,38 - 3,26 (m, 39H), 2,45 (dd, J = 13,2, 3,8 Hz, 2H), 2,20 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,06 (s, 1H), 2,00 - 1,82 (m, 3H), 1,82 - 1,23 (m, 5H).
765	A	A	453,38	3,34	
766	A	A	449,41	3,4	
767	A	A	487,42	3,56	

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
768	A	A	486,46	2,24	
769	A	C	415,5	2,75	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,84 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,40 (s, J = 20,9 Hz, 1H), 2,26 - 1,85 (m, J = 27,0 Hz, 3H), 1,79 - 1,20 (m, 4H).
770	A	A	469,44	3,22	NMR 1H (MeOH-d4): 9,0 (s, 1H), 8,6 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,1 (s, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 1,3-2,6 (m, 10H).
771	A	A	472,45	2,21	
772	A	A	455,43	2,97	
773	A	A	451,4	3,31	NMR 1H (MeOH-d4): 8,7 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 4,7 (s, 1H), 4,15-4,5 (m, 4H), 3,7 (t, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (t, 2H), 1,2-1,8 (m, 4H).
774	A	C	472,45	2,21	NMR 1H (MeOH-d4): 8,7 (d, 2H), 8,3 (d, 2H), 4,4 (m, 1H), 3,6-4,0 (m, 3H), 3,3 (s, 3H), 2,9 (m, 3H), 2,0-2,5 (m, 6H), 1,2-1,8 (m, 4H).
775	A	A	435,34	3,21	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 7,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,71 (dt, J = 13,2, 6,7 Hz, 1H), 2,55 (dt, J = 18,3, 9,2 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 0,90 - 0,67 (m, 2H), 0,58 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 0,53 - 0,37 (m, 2H), 0,37 - 0,18 (m, 1H).
776	A	A	392,34	2,9	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 7,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,71 (dt, J = 13,2, 6,7 Hz, 1H), 2,55 (dt, J = 18,3, 9,2 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 0,90 - 0,67 (m, 2H), 0,58 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 0,53 - 0,37 (m, 2H), 0,37 - 0,18 (m, 1H).
777	C	C	410,32	2,37	
778	A	A	507,53	3,54	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 4,9, 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,22 - 8,09 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 16,1, 8,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 4,32 - 4,16 (m, 2H), 3,84 - 3,71 (m, 2H), 3,60 (s, 1H), 3,26 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 2,70 - 2,56 (m, J = 22,6 Hz, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,17 - 1,92 (m, 2H), 1,77 - 1,41 (m, 4H), 1,33 - 1,11 (m, 2H).

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
779	A	A	433,42	3,22	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 8,48 (s, 2H), 8,34 (dd, J = 23,7, 3,9 Hz, 3H), 4,99 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 4,88 (s, 1H), 4,85 - 4,67 (m, 32H), 3,44 - 2,95 (m, 44H), 2,29 (dd, J = 13,5, 4,1 Hz, 3H), 2,11 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 2,04 - 1,80 (m, 7H), 1,76 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 4H).
780	A	A	487,36	3,57	
781	A	A	394,32	2,81	
782	A	A	424,5	3,96	
783	A	A	456,39	2,9	
784	A	A	473,41	3,29	
785	A	A	461,44	3,59	
786	A	A	419,34	3,01	
787	A	A	382,399	2,47	(400MHz, DMSO-d6): 12,36 (s, trocado com D2O, 1H), 8,71 (d, J=2,4Hz, 1 H), 8,29 (d, J=1,6Hz, 1H), 8,25 (s,1H), 8,18 (d,J=4Hz,1H),7,58 (d,J=7,2Hz, trocado com D2O,1H), 4,27 (s amplo,1H), 2,15-2,06 (m,6H), 1,75-1,69 (m,2H).
788	A	A	362,399	2,68	(400MHz, DMSO-d6): 12,34 (s,trocado com D2O,1H), 8,72 (d,J=2,4Hz,1H),. 8,28 (d,J=2,4Hz,1H), 8,20 (d,J=2,4Hz,1H), 8,13 (d,J=4,4Hz,1H), 7,5 (d,J=6Hz, trocado com D2O,1H), 4,42 (s amplo, trocado com D2O,1H), 4,04 (t,J=3,6Hz,1H), 3, 88 (s,1H), 1,89-1,6 (
789	A	A			H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,90 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,85 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,34 - 3,17 (m, 7H) e 2,09 - 1,26 (m, 9H) ppm
790	A	A	406,49	3,87	H NMR (300,0 MHz, CDCl3) d 14,46 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 11,5 Hz, H), 4,59 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,04-1,70 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), e 0,00 (s, H) ppm
791	A	A	434,38	3,26	
792	A	A	434,38	2,9	
793	A	A	406,5	3,69	H NMR (300,0 MHz, CDCl3) d 9,47 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,28 (s, H), 4,85 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,01 - 3,97

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					(m, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 4H), 1,36 (m, 3H) e 0,99 (s, 1H) ppm
794	B	A	449,48	3,9	
795	A	A	432,39	3,86	1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 8,80 (1 H, s), 8,25 (1 H, s), 8,0 (1 H, s), 7,95 (1 H, s), 5,2 (1 H, m), 4,25 (2 H, q), 1,95-1,45 (8 H, m), 1,25 (3 H, s), 1,15 (3 H, t) ppm.
796	A	A	446,45	3,12	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,73 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (s amplo, 1H), 4,34 (m, 1H), 2,60 - 2,56 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,08 (m, 3H) e 1,89 - 1,78 (m, 3H) ppm
797	A	A	450,5	3,86	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,30 (s, 1H), 8,73 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,79 - 4,65 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 2H), 2,02 (dd, J = 40,1, 10,3 Hz, 1H), 1,91 - 1,64 (m, 7H), 1,59 - 1,44 (m, 3H), 1,19 (d, J = 10,6 Hz, 3H).
798	A	A	446,34	3,37	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,67 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (s amplo, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,10 - 1,90 (m, 3H), 1,72 (m, 2H) e 1,50 (m, 1H) ppm
799	A	A	433,43	3,01	
800	A	A	433,42	2,66	
801 (mistura racêmica de diaste-reômero 1, vide 802)	A	A	461,44	3,35	
802 (mistura racêmica de diaste-reômero 2, vide 801)	A	A	461,44	2,81	
803	A	A	461,44	2,94	

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
804	A	A	404,3	3,45	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,84 (s, H), 8,61 (s, H), 8,36 (s, H), 8,30 (d, J = 5,1 Hz, H), 5,57 (s, H), 3,5 (1 H, M), 1,97 - 1,3 (m, 8 H), 0,93 (s, 3H), , ppm
805	A	A	403,34	2,98	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,85 (d, J = 2,4 Hz, H), 8,22 (d, J = 2,3 Hz, H), 8,16 (s, H), 7,99 (d, J = 4,1 Hz, H), 7,86 (s, H), 3,48 (d, J = 7,0 Hz, H), 2,80 (s, H), 2,15 (s, H), 2,0 (s, H), 1,86 (qn, J = 3,3 Hz, H), 1,80 (s, H), 1,74 (s, H), 1,44 (s, H).
806	A	A	417,36	3,1	H NMR (300,0 MHz, CDCl3) d 9,01 (s, H), 8,77 (d, J = 2,4 Hz, H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, H), 8,06 - 7,96 (m, H), 3,44 (s, H), 3,42 (d, J = 4,0 Hz, H), 3,41 (t, J = 4,0 Hz, H), 2,19 - 1,66 (m, H), 1,97 (s, H) e 1,56 (s, H) ppm
807	A	A	431,37	3,24	
808	C	A	392,34	2,9	
809	A	A	392,34	2,9	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 13,10 (s, 1H), 9,20 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,93 - 8,67 (m, 2H), 8,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,39 - 8,30 (m, 0H), 4,78 (s, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,51 (s, 4H), 2,02 - 1,63 (m, 3H), 1,46 (dd, J = 41,3, 11,6 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H).
810	A	A			H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 8,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 - 8,18 (m, 2H), 8,10 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,84 - 5,70 (m, 1H), 5,07 - 5,00 (m, 2H), 4,27 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,39 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 2,32 - 2,07 (m, 2H) e 1,82 - 1,08 (m, 5H) ppm
811	A	A	447,36	3,18	
812	A	A	447,36	2,7	
813	A	A	447,36	2,79	
814	A	A			H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,92 (s, 1H), 9,02 - 8,88 (m, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 4,29 (s, br 1H), 4,00 - 3,35 (m, 8H) e 2,17 - 1,27 (m, 10H) ppm
815	A	A	433,35	2,92	
816	A	A	406,29	3,24	
817	A	A	439,3	1,48	
818	A	A	465,34	1,73	
819	A	A	505,3	1,47	
820	A	A	493,3	2	

Nºs dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
821	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12,34 (s, trocado com D2O,1H),8,76(s,1H),8,28 (s,1H),8,19 (s,1H), 8,14 (d,J=4Hz,1H),7,54 (d,J=6,8Hz, trocado com D2O,1H), 4,71-4, 66 (m,1H),4,59(d,J=3,2Hz, trocado com D2O,1H),4,27 (s amplo,1H), 2,23-2,20(m,1H), 1,98-1,57(m, 10H)
822	A	A			(400MHz,DMSO-d6):12,34 (s, trocado com D2O,1H), 8,73 (d,J=1,6Hz,1H),8,2 8d,J=2Hz,1H),8,21 (s,1H),8,15(d,J=3,6Hz,1H),7,49 (d,J=7,2Hz, trocado com D2O, 1H),4,75(d,J=3,6Hz, trocado com D2O,1H), 4,49-4,44 (m,1H), 4,22-4,21 (m,1H), 2, 34-1,50 (m, 8H)
823	A	A	448,39	3,67	
824	A	A	448,39	3,05	
825	A	A	404,3	3,38	
826	A	A	404,3	3,38	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,34 (s, H), 8,74 (d, J = 2,3 Hz, H), 8,33 (d, J = 2,3 Hz, H), 8,28 (d, J = 1,6 Hz, H), 8,17 - 8,12 (m, H), 4,34 (s, H), 4,29 (s, H), 3,89 (s, H), 3,55 (d, J = 6,3 Hz, H), 3,32 (s, H), 2,50 (s, H), 2,29 (s, H), 1,95 - 1,90 (m, H), 1,82 (d, J = 6,6 Hz, H), 1,76 (s, H), 1,67 (s, H), 1,55 (s, H), 1,44 - 1,42 (m, H), 1,31 (s, H), 1,23 (s, H), 1,17 (s, H), 1,07 (s, H), 0,84 (d, J = 6,9 Hz, H) e -0,00 (d, J = 1,0 Hz, H) ppm
827	A	A	404,37	2,72	
828	A	A	377,37	1,9	
829	A	A	470,4	2,95	
830	A	B	392,34	2,98	MeOD d4: 8,8 (d, 1H); 8,5 (s, 1H); 8,4 (d,1H); 8,3 (d, 1H); 4,5 (dd,1H); 3,6 (dd, 1H); 3,3 (dd, 1H); 2,3 (m, 2H); 2,1 (m, 1H); 1,9 (m, 1H); 1,6 (app t, 2H); 1,3 (m, 1H).
831	A	A	392,34	2,98	MeOD d4: 8,8 (d, 1H); 8,5 (s, 1H); 8,4 (d,1H); 8,3 (d, 1H); 4,5 (dd,1H); 3,6 (dd, 1H); 3,3 (dd, 1H); 2,3 (m, 2H); 2,1 (m, 1H); 1,9 (m, 1H); 1,6 (app t, 2H); 1,3 (m, 1H).
832	A	A	376,34	2,94	MeOD d4: 8,8 (d, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,45 (d,1H); 8,35 (d, 1H); 4,2 (dd,1H); 3,4 (dd, 1H); 2,2 (m, 2H); 2,0 (m, 1H); 1,6 (m, 4H); 1,2 (d, 3H).
833	B	A	376,34	2,94	MeOD d4: 8,8 (d, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,45 (d,1H); 8,35 (d, 1H); 4,2 (dd,1H); 3,4 (dd, 1H); 2,2 (m, 2H); 2,0 (m, 1H);

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					1,6 (m, 4H); 1,2 (d, 3H).
834	A	A	442,37	3,25	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 - 8,18 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,26 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,87 - 3,74 (m, 2H), 2,50 (qn, J = 1,8 Hz, H), 2,01 - 1,80 (m, 3H), 1,74 - 1,50 (m, H) e -0,00 (TMS) ppm
835	A	A	442,37	2,84	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,30 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,19 - 8,13 (m, H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, H), 5,22 - 5,17 (m, 2H), 4,48 - 4,45 (m, 1H), 3,80 (td, J = 15,9, 7,4 Hz, H), 3,18 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,51 (s, H), 2,09 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,70 (t, J = 12,3 Hz, H), 1,70 - 1,60 (m, 3H), 1,42 (dd, J = 9,9, 12,9 Hz, 1H), 1,26 (dd, J = 11,5, 22,0 Hz, 1H) e -0,00 (s, H) ppm
836	A	A	483,39	3,37	
837	A	A	483,39	2,93	
838	A	C	388,37	4,02	
839	A		433,4	3,69	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,49 - 3,14 (m, 3H), 2,68 (s, 0H), 2,19 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,09 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,96 (s, 4H), 1,76 (s, 2H), 1,49 (d, J = 41,9 Hz, 3H).
840	A		438,32	3,68	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,29 (s, 1H), 8,78 (dd, J = 2,4, 6,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 0,8, 4,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,83 - 4,78 (m, 1H), 4,52 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 2,97 - 2,82 (m, 2H), 2,58 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 2,19 - 1,81 (m, 3H), 1,72 - 1,57 (m, 2H), 1,54 - 1,32 (m, 1H) e 1,31 - 1,12 (m, 2H) ppm
841	A	A	390,5	2,97	(400 MHz, DMSO-d6): 12,8 (s amplo, trocado com D2O, 1H), 8,68 (s amplo, 1H) , 8,40-8,38 (m, 2H), 4,59-4,57 (m, 1H), 2,36-2,11 (m, 4H), 2,11-2,06 (m, 1H), 1, 92-1,79 (m, 2H), 1,46-1,44 (m, 2H).
842	A		454,37	3,47	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 13,06 (s, 1H), 9,35 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 4,67 (d, J =

Nºs dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					7,7 Hz, 1H), 3,41 - 3,25 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,29 (d, J = 11,8 Hz, 1H) e 2,08 - 1,35 (m, 8H) ppm
843	A	A	525,43	3,58	
844	A	A	525,43	3,09	
845	A		449,41	3,36	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,36 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 4,25 (s amplo, 1H), 4,14 - 3,79 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,38 (s amplo, 1H), 2,17 (s amplo, 1H), 2,09 - 1,92 (m, 2H), 1,79 - 1,29 (m, J = 62,8 Hz, 4H).
846		A	390,399	2,91	(400 MHz, DMSO-d6): 12,61 (s amplo, trocado com D2O, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,41-8,30 (m, 3H), 3,54-3,43 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 1H), 2,46-2,42 (1H), 2,15-2, 08 (m, 2H), 1,82 (s amplo, 3H), 1,57-1,47 (m, 2H).
847		A	389,35	3,79	
848		A	376,399	2,79	(400 MHz, DMSO-d6): 12,6 (s amplo, trocado com D2O, 1H), 8,70 (s, 1H), 8 .40-8,30 (m, 3H), 4,65-4,60 (m, 1H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,28-1,95 (m, 4H), 1,86- 1,72 (m, 2H).
849		A	390,399	2,89	(400 MHz, DMSO-d6): 12,90 (s amplo, trocado com D2O, 1H), 9,20 (s amplo, trocado com D2O, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,44 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,39 (d, J=2Hz, 1H) , 3,56-3,49 (m, 3H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 3H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1, 44-1,39 (m, 1H).
850		A			(400MHz, DMSO-d6): 12,32 (s amplo, trocado com D2O, 1H), 8,75 (s, 1H), 8, 28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, J=3,6Hz, 1H), 7,6 (d, J=6,4Hz, trocado com D2O, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 2,27 (d, J=7,2Hz, 2H), 2,19-1,67 (m, 5H), 1,36-1,2 9(m,1H).
851	A	A	483,39	3,6	
852	A	A	483,39	3,05	
853		A	438,36	3,58	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,29 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,26 - 8,18 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 5,05 - 4,30 (m, 2H), 3,08 - 2,74 (M, 1H) e 2,26 - 0,92 (m, 12H) ppm

Nºs dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
854	A	A	454,27	2,64	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,30 (s, 1H), 8,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,51 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,24 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,09 - 1,79 (m, 4H), 1,71 - 1,41 (m, 3H) e 1,36 - 1,05 (m, 2H) ppm
855	A	A	414,35	3	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,33 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,41 - 8,04 (m, 3H), 7,62 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,54 - 3,06 (m, 3H), 2,67 - 2,31 (m, 1H), 2,23 - 1,33 (m, 6H)
856	A	A	424,34	3,63	H NMR (300,0 MHz, CDCl3) d 8,85 (q, J = 2,3 Hz, H), 8,17 (dd, J = 2,3, 21,3 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,03 (s, H), 4,64 - 4,55 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 4,0, 8,3 Hz, 1H), 4,01 - 3,88 (m, 2H), 2,45 - 1,90 (m, 4H), 1,51 - 1,25 (m, 3H) e 0,00 (s, H) ppm
857	A	A	433,37	3,47	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 13,02 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,16 - 2,99 (m, 2H), 2,09 - 1,73 (m, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,73 - 1,42 (m, 3H), 1,28 (dd, J = 27,5, 10,6 Hz, 2H).
858	A	A	490,36	2,78	
859	A	A	424,41	3,8	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,73 (s, 1H), 8,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,10 - 3,80 (m, 2H), 2,21 - 1,60 (m, 8H) e 0,00 (s, H) ppm
860	A	A	392,34	2,82	MeOD4: 8,75 (d, 1H); 8,5 (s, 1H); 8,4 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 7,7 (d, 1H); 7,2 (d, 1H); 4,5 (ddd, 1H); 3,65 (d, 1H); 2,35 (s, 1H); 2,1 (m, 1H); 1,85 (m, 2H); 1,6 (m, 3H); 1,35 (s, 3H).
861	A	A	362,33	2,43	MeOD4 8,55 (dd, 1H); 8,2 (d, 2H); 8,0 (d, 1H); 7,7 (d, 1H); 7,2 (d, 1H); 4,2 (ddd, 1H); 3,6, (ddd, 1H); 3,4 (dd, 1H); 2,4 (s, 2H); 2,2 (m, 1H); 2,1 (m, 2H); 1,8 (m, 1H); 1,4 (m, 3H).
862	A	A	442,44	3,77	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,28 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,11 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,22 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H, OH), 4,49-4,38 (m, 1H), 4,10 (s, 2H),

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					2,05-1,80 (m, 2H), 1,72-1,55 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 2H), 1,35 - 1,14 (m, 2H).
863	A	A	503,42	3,36	
864	A	A	503,42	3,46	
865	A	A	517,43	3,57	
866	A	A	416,33	2,75	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,53 (s, 1H), 8,38 - 8,30 (m, 2H), 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 11,9, 8,2, 3,9 Hz, 1H), 3,78 (ddd, J = 11,9, 8,2, 3,8 Hz, 1H), 2,89 (s, 6H), 2,33 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,05 - 1,96 (m, J = 6,8, 4,1 Hz, 3H), 1,67 - 1,33 (m, 4H).
867	A	A	503,35	2,79	
868	A	A	503,35	2,93	
869	A	A	376,28	2,6	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,65 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 1H), 8,01 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 1,89 (dd, J = 28,7, 12,9 Hz, 3H), 1,74 - 1,41 (m, 5H), 1,28 (s, 3H).
870	A	A	457	2,84	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,23 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 9,9, 2,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,76 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,38 - 3,15 (m, 3H), 2,35 (dd, J = 12,6, 8,6 Hz, 1H), 2,04 (dd, J = 25,4, 9,8 Hz, 2H), 1,89 - 0,99 (m, 10H).
871	A	A	438,34	2,89	
872	A	A	376,28	2,57	
873	A	A	486,46	2,98	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,49 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,55 - 4,37 (m, 1H), 3,83 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,59 - 3,43 (m, 2H), 2,50 - 2,28 (m, 3H), 2,22 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,74 - 1,25 (m, 5H), 1,15 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
874	A	A	486,46	2,9	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,51 (s, 1H), 8,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,95 - 3,76 (m, J = 11,0 Hz, 2H), 3,76 - 3,61 (m, 2H), 3,61 - 3,51 (m, 1H), 3,50 - 3,39 (m, 2H), 2,43 - 2,28 (m, 1H), 2,22 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,01 (d, J =

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					11,0 Hz, 2H), 1,53 (ddd, J = 44,1, 27,8, 15,6 Hz, 4H), 1,32 - 1,10 (m, 6H).
875	A	A	401,3	3,01	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 - 8,26 (m, 2H), 8,17 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 2,85 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 1,7 Hz, H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,77 - 1,64 (m, 4H), 1,50 (d, J = 6,3 Hz, 3H) e 0,00 (s, H) ppm
876	A	A	489,34	2,99	
877	A	A	489,34	2,75	
878	A	A	374,21	1,64	
879	A	A	483,45	2,35	
880	A	A	427,4	2,97	
881	C	C	389,27	2,03	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,79 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 3H), 4,29 (s, 1H), 4,08 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,16 - 2,95 (m, 2H), 2,17 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 1,81 - 1,57 (m, 2H).
882	A	A	401,3	2,73	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 - 8,16 (m, 2H), 7,97 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,69 - 4,58 (m, 1H), 2,65 (s, 2H), 2,26 - 1,98 (m, 3H), 1,84 (d, 1H), 1,79 - 1,73 (m, 1H), 1,67 - 1,47 (m, 2H), 1,36 - 1,21 (m, 1H) e 0,00 (TMS) ppm
883	A	A	457,38	3,55	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,25 (s, 1H), 8,63 - 8,02 (m, 4H), 7,62 (dd, J = 62,6, 7,2 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 60,4 Hz, 4H), 2,47 - 0,73 (m, 15H).
884	E	A	471,39	3,74	
885	A	A	420,24	3,09	
886	A	A	454,26	3,62	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,28 - 8,24 (m, 2H), 8,17 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,22 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,12 - 1,69 (m, 4H) e 1,52 (d, J = 8,7 Hz, 3H) ppm
887	A	C	420,24	3,09	

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
888 (diastereomer 1, see 889)	A	A	420,36	3,93	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 4,2, 9,1 Hz, 2H), 2,02 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 4H), 1,69 - 1,55 (m, 3H), 1,26 - 1,20 (m, 4H) e -0,00 (s, H) ppm
889 (diastereomer 2, see 888)	A	A	420,37	3,94	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 3,6, 7,6 Hz, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 2,10 (dd, J = 3,7, 13,4 Hz, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 3H), 1,69 - 1,50 (m, 4H), 1,20 (d, J = 9,4 Hz, 2H) e -0,00 (TMS) ppm
890	A	A	472,42	3,6	
891	A	A	456,4	3,82	
892	A	A	472,41	3,69	
893	A	A	486,42	3,6	
894	A	A	486,44	3,6	
895	A	A	442,42	3,7	
896	A	A	500,42	3,77	
897	A	A	458,42	3,48	
898	A	A	472,42	3,51	
899	A	A	401	3,6	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,30 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 2,22 - 1,91 (m, 4H), 1,82 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,29 (ddd, J = 54,3, 34,3, 10,3 Hz, 4H), 0,97 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
900	A	A	413	3,56	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,23 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 9,9, 2,9 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 2,22 - 1,73 (m, 4H), 1,62 - 1,04 (m, 5H), 0,75 - 0,53 (m, 4H).
901	A	A	442,37	2,97	
902	A	A	472,43	3,41	
903	A	A	472,48	3,65	
904	A	A	472,38	2,72	
905	A	A	472,38	2,61	
906	A	A	472,38	2,67	

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
907	A	A	486,4	2,88	
908	A	A	457,35	2,53	
909	A	A	499,38	2,62	
910	A	A	486,4	3,02	
911	A	A	506,29	2,57	
912	A	A	460,35	2,79	
913	A	A	456,39	2,98	
914	A	A	486,4	2,79	
915	A	A	456,39	2,98	
916	A	A	500,41	3,1	
917		A	454,34	2,54	
918		A	508,34	3,38	
919		A	470,4	1,59	
920		A	384,34	1,74	
921		A	488,38	1,92	
922		A	481,4	1,79	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,44 - 8,41 (m, 2H), 8,32 (dd, J = 1,6, 2,7 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,79 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,65 (td, J = 10,2, 4,7 Hz, 2H), 3,54 (qn, J = 1,6 Hz, 1H), 2,97 (dt, J = 12,5, 4,2 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,03 - 1,87 (m, 4H) e 1,79 - 1,23 (m, 7H) ppm
923		A	499,38	1,57	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,53 (dd, J = 2,8, 9,6 Hz, 1H), 8,18 - 8,08 (m, 2H), 7,99 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,25 (dt, J = 15,2, 4,8 Hz, 1H), 4,04 (d, 2H), 3,83 - 3,68 (m, 1H), 2,80 (dd, J = 2,5, 25,7 Hz, 2H), 2,46 - 2,35 (m, 2H), 2,21 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,80 - 1,75 (m, 2H), 1,63 - 1,29 (m, 3H) e 1,22 (d, J = 4,8 Hz, 4H) ppm
924		A	403,34	1,77	
925		C	398,35	1,75	
926		A	472,38	2,08	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,76 (d, J = 2,4 Hz, H), 8,44 - 8,38 (m, H), 8,27 (d, J = 5,6 Hz, H), 4,87 (d, J = 5,1 Hz, H), 4,64 - 4,56 (m, H), 3,38 - 3,19 (m, H), 2,65 (s, H), 2,46 (s, H), 2,42 (s, H), 2,16 (s, H), 2,07 (t, J = 12,0 Hz, H), 2,00 (s, H), 1,88 (q, J = 6,6 Hz, H), 1,88 (s, H), 1,70 (s, H) e 1,61 (d, J = 12,8 Hz, H) ppm
927		C	420,36	1,8	

Nºs dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
928		A	420,36	1,79	
929			431,19	1,82	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,85 (d, J = 2,4 Hz, H), 8,22 (d, J = 2,3 Hz, H), 8,15 (s, H), 7,99 (d, J = 4,1 Hz, H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, H), 7,64 (s, H), 5,49 (s, H), 5,01 (s, H), 4,95 (s, H), 4,88 (s, H), 4,56 - 4,47 (m, H), 3,53 (d, J = 1,7 Hz, H), 3,35 - 3,17 (m, H), 3,07 (s, H), 2,66 (s, H), 2,36 (s, H), 2,13 (d, J = 9,6 Hz, H), 2,02 - 1,98 (m, H), 1,89 (s, H), 1,83 - 1,77 (m, H), 1,73 - 1,68 (m, H), 1,63 (s, H), 1,49 - 1,42 (m, H), 1,36 (s, H), 1,28 (s, H), 1,20 - 1,07 (m, H) e 0,01 (d, J = 3,3 Hz, H) ppm
930			417,19	1,84	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,86 (d, J = 2,4 Hz, H), 8,26 - 8,22 (m, H), 8,15 (s, H), 8,03 - 7,98 (m, H), 7,67 (s, H), 7,62 (s, H), 5,47 (d, J = 10,7 Hz, H), 5,09 (d, J = 6,6 Hz, H), 5,01 (s, H), 4,88 (s, H), 4,61 (s, H), 4,52 (dd, J = 7,1, 15,2 Hz, H), 4,52 (s, H), 3,72 (s, H), 3,66 (s, H), 3,60 (d, J = 7,1 Hz, H), 3,54 - 3,43 (m, H), 3,34 (s, H), 3,31 (qn, J = 1,6 Hz, H), 3,08 (t, J = 1,7 Hz, H), 2,76 - 2,71 (m, H), 2,13 (d, J = 12,7 Hz, H), 2,01 (d, J = 8,5 Hz, H), 1,83 - 1,76 (m, H), 1,72 - 1,67 (m, H), 1,63 (s, H), 1,42 (s, H), 1,37 (d, J = 6,5 Hz, H), 1,29 - 1,15 (m, H), 0,98 (s, H), 0,83 (s, H), 0,20 (s, H), 0,07 (s, H), 0,00 (TMS) e -0,20 (s, H) ppm
931			494,39	2,04	
932	A	A	416,44	2,93	
933	A	A	453,4	1,5	
934	A	A	476,09	1,92	
935	A	A	478,08	1,89	
936	A	A	460,1	1,76	
937	A	A	474,6	2,02	
938	A	A	388,11	1,87	
939	A	A	392,41	2,42	
940			490,1	2,04	
941			472,13	1,79	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,70 (d, J = 2,2 Hz, H), 8,51 - 8,43 (m, H), 8,33 (s, H), 8,10 (d, J = 5,6 Hz, H), 4,77 (s, H), 4,63 - 4,53 (m, H), 4,15 (d, J = 4,5 Hz, H), 3,98 - 3,90 (m, H), 3,84 (t, J = 5,0 Hz, H), 3,63 - 3,53 (m, H), 3,48 - 3,41 (m, H), 3,21 (s, H), 3,16 (s, H), 3,11 (s, H), 2,82 (s, H), 2,65 (s, H), 2,49 (d, J =

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
					9,8 Hz, H), 2,13 - 1,90 (m, H), 1,86 - 1,72 (m, H), 1,67 (s, H), 1,62 - 1,51 (m, H), 1,33 (dd, J = 6,5, 17,5 Hz, H) e -0,00 (TMS) ppm
942			466,2	1,66	
943			456,13	1,92	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 12,44 (s, H), 8,49 - 8,46 (m, H), 8,33 (s, H), 8,23 (d, J = 5,6 Hz, H), 7,31 - 7,25 (m, H), 7,19 (d, J = 7,9 Hz, H), 7,12 (s, H), 7,07 (t, J = 7,2 Hz, H), 4,90 (d, J = 12,9 Hz, H), 4,81 (d, J = 6,3 Hz, H), 4,75 (s, H), 4,69 (s, H), 4,60 (t, J = 11,1 Hz, H), 4,58 (s, H), 4,23 (s, H), 4,06 (d, J = 8,5 Hz, H), 3,72 (s, H), 3,54 (s, H), 3,44 - 3,39 (m, H), 3,32 - 3,25 (m, H), 3,18 (t, J = 1,7 Hz, H), 3,15 (s, H), 3,08 - 3,07 (m, H), 2,98 (s, H), 2,65 (s, H), 2,47 (d, J = 12,5 Hz, H), 2,05 (q, J = 11,9 Hz, H), 2,00 (s, H), 1,91 - 1,83 (m, H), 1,73 (d, J = 9,7 Hz, H), 1,64 (s, H), 1,56 (d, J = 12,6 Hz, H), 1,45 (s, H), 1,37 (d, J = 6,9 Hz, H), 0,20 (s, H), 0,07 (s, H), 0,01 - -0,02 (m, H), -0,20 (s, H), -2,49 (s, H) e -2,71 (s, H) ppm
944			482,1	1,93	
945	A	A	402,399	2,23	(400MHz, DMSO-d6): 12,35 (s amplo, trocado com D2O,1H), 9,18 (s amplo, trocado com D2O, 1H), 8,75 (s,1H), 8,28 (s,1H), 8,19 (s,1H), 8,15 (d, J=3,2Hz,1H), 4,38 (s amplo,1H), 3,01 (d, J=10Hz,1H), 2,8 (s,1H), 2,58 (s,1H), 1,68 (d, J=9,2Hz, 1H), 1,56-1,22 (m,5H)
946	A	A	402,399	1,88	(400MHz, DMSO-d6): 12,15 (s amplo, trocado com D2O, 3H), 8,77 (d, J=2,4Hz , 1H), 8,28 (d, J=2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (d, J=4Hz,1H), 7,78 (d, J=6Hz,1H) , 4,66-4,65 (m,1H), 2,7-2,65 (m,2H), 1,72 (d, J=9,6Hz, 1H), 1,58-1,32 (m, 5H)
947	A	A	402,32	3,42	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,76 (s amplo, 1H), 2,56 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 1,79 - 1,49 (m complexo, 2H) e 1,51 (d embutido, J = 10,4 Hz, 2H) ppm
948	A	A	417,36	3,11	

Nos dos Compostos	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_ Plus	LCMS_ RT	NMR
949	A	A	417,29	2,99	
950		A	430,41	3	
951	A	A	431,37	2,98	NMR 1H (MeOH-d6): 8,7 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,3-2,1 (m, 6H).
952	A	A	430,83	2,83	
953	A	A	430,43	3,17	
954	A	A	444,36	3,33	
955	A	A	458,37	3,58	
956	A	A	429,53	3,15	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,54 - 4,47 (m, 1H), 4,13 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 2H), 2,42 - 2,36 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 4H), 1,90 - 1,59 (m, 4H) e 1,53 - 1,43 (m, 1H) ppm
957	A	A	544,4	3,62	
958	A	A	444,4	3,21	NMR 1H (MeOH-d4): conclusivo com estrutura
959	A	A	431,37	3,21	
960	A	A	431,37	3,24	
961	A	A	431,37	3,05	
962	A	A	431,37	3,09	
963	A	A	445,38	3,39	
964	A	A	445,38	3,16	
965	A	A	415,37	2,9	
966	A	A	415,37	2,9	
967	A	A	415,37	2,64	
968	A	A	415,37	2,72	
969	A	A	415,31	2,94	
970	A	A	431,3	3,16	
971	A	A	431,3	3,01	
972	A	A	415,31	2,94	
973	A	A	415,31	2,95	
974	A	A	416,33	1,79	
975	A	A	415,37	1,82	
976	A	A	415,37	1,72	
977	A	A	399,53	2,17	

Tabela 3: Dados de IC_{50}, EC_{50}, NMR e LCMS de Compostos da FIG. 6

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
979	A	A	385,48	2,31	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,65 (dd, J = 2,8, 9,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 2,0, 2,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,75 - 4,65 (m, 1H), 2,64 (s, 2H), 2,20 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 2,01 (dd, J = 3,4, 9,8 Hz, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 1H), 1,63 - 1,47 (m, 2H), 1,33 (dd, J = 3,6, 12,4 Hz, 1H) e 0,00 (TMS) ppm
980	A	A	432,26	2,46	DMSO d6: 12,5 (bs, 1H); 8,75 (d, 1H); 8,65 (d, 1H); 8,3 (m, 4H); 7,7 (m, 2H); 7,2 (bs, 1H); 4,5 (bs, 1H); 2,7 (s, 3H); 2,3 9dd, 1H); 2,0 (m, 2H); 1,8-1,2 (m, 8H); 0,8 (t, 3H).
981	A	A	399,25	1,65	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,52 (s, 1H), 8,46 - 8,23 (m, 3H), 4,51 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,23 (s, 1H), 3,04 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 2,44 (s, 2H), 2,25 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,11 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,01 - 1,80 (m, 2H), 1,72 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,47 (s, 2H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 5H).
982	A	A	399,25	1,64	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,52 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 4,50 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,04 (q, J = 7,3 Hz, 5H), 2,25 (d, J = 3,5

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
					Hz, 4H), 2,02 - 1,82 (m, 2H), 1,70 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 1,58 - 1,35 (m, 3H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 8H).
983	A	A	486,2	1,83	
984	A	A	376,28	1,58	
985	A	A	439,24	1,94	
986	A	A	458,24	1,66	
987	A	A	401,83	2,12	
988	A	A	401,9	1,99	
989	B	A	474,3	1,45	NMR 1H (MeOH-d4):8,3 (m, 2H), 8,1 (s, 1H), 4,4 (t, 1H), 3,8 (t, 1H), 3,6 (m, 4H), 3,4 (m, 4H), 2,3 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,3-1,7 (m, 4H).
990	A	A	429,26	1,92	
991	C	C	429,26	1,96	
992	A	A	526,3	1,99	in MeOH-d4
993	A	A	438,21	1,83	
994	A	A	512,3	1,83	NMR 1H (MeOH-d4): 8,6 (d, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,2 (m, 1H), 4,3 (t, 1H), 3,8 (t, 1H), 3,5-3,6 (m, 3H), 3,1 (m, 2H), 2,8 (t, 1H), 2,3 (m, 3H), 2,2 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,3-1,75 (m, 4H).
995	A	A	470,5	2,04	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 8,41 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 8,33 - 8,04 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,61 (s, 3H), 4,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,90 (s,

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
					3H), 3,66 - 3,42 (m, 1H), 2,18 - 1,90 (m, 2H), 1,87 - 1,69 (m, 2H), 1,58 - 0,68 (m, 8H)
996	A	A	470,49	2,23	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 8,41 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 8,32 - 8,04 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,61 (s, 3H), 4,09 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,66 - 3,41 (m, 1H), 2,17 - 1,89 (m, 2H), 1,78 (dd, J = 10,3, 7,1 Hz, 2H), 1,65 - 0,69 (m, 8H).
997	A	A	526,3	2	
998	C	C	526,3	2	
999	A	A	508,28	2,09	
1000	A	A	476,22	1,86	
1001	A	A	467,27	1,94	
1002	A	A	481,28	2,2	
1003	A	A	526,39	2,29	
1004	A	A	543,41	1,45	
1005	A	A	541,49	1,57	
1006	A	A	526,39	2,25	
1007	A	A	526,39	2,25	
1008	A	A	429,45	2,64	CDCl3: 9,6 (m, 1H); 8,5 (dd, 1H); 8,25 (m, 2H); 8,1 (d, 1H); 4,8 (appt, 1H); 4,5 (m, 1H); 3,4 (m, 1H); 2,8 (s, 3H); 2,6 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 1,9 (m, 3H); 1,5-1,0 (m, 5H)

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
1009	A	A	443,7	2,81	CDCl3: 9,4 (m, 1H); 8,6 (dd, 1H); 8,25 (bs, 2H); 8,1 (d, 1H); 4,8 (appt, 1H); 4,6 (m, 1H); 3,5 (m, 2H); 3,1 (m, 1H); 2,6 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 1,9 (m, 3H); 1,5-1,0 (m, 6H)
1010	A	A	487,29	1,93	CDCl3: 9,6 (m, 1H); 8,5 (dd, 1H); 8,25 (bs, 2H); 8,0 (d, 1H); 4,75 (app t, 1H); 4,5 (m, 1H); 4,25 (m, 1H); 3,6 (m, 1H); 3,55 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 2,7 (m, 1H); 2,26 (app t, 1H); 2,0 (m, 3H); 1,9 (m, 3H); 1,5-1,0 (m, 7H)
1011	A	A	473,28	1,79	
1012	A	C	504,06	2,09	
1013	A	A	486,47	2,52	1H NMR (d6-DMSO) 12,10 (s, 1H), 8,48-8,45 (m, 1H), 8,40-8,32 (m, 3H), 6,12 (d, J =7,8 Hz, 1H), 4,27-4,09 (m, 2H), 3,72-3,47 (m, 1H), 3,41-3,11 (m, 2H), 2,17-1,98 (m, 3H), 1,90-1,72 (m, 4H), 1,60-1,37 (m, 2H), 1,32-1,20 (m, 1H)
1014	A	A	441,45	2,07	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,26 (s, 1H), 8,53 - 8,01 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,33 - 3,68 (m, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,23 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,08 - 1,73 (m, 3H), 1,70 - 1,08 (m, 3H).

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
1015	A	A	527,47	1,38	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,61 (s, 1H), 8,38 (ddd, J = 9,6, 8,6, 2,9 Hz, 4H), 6,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 30,8 Hz, 4H), 3,72 - 2,96 (m, 11H), 2,37 - 1,68 (m, 6H), 1,52 - 1,10 (m, 4H).
1016	A	A	468,42	1,68	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,67 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 9,3, 3,8 Hz, 3H), 8,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,57 - 3,46 (m, 3H), 3,25 - 3,19 (m, 3H), 2,91 - 2,61 (m, 2H), 2,51 (dt, J = 3,6, 1,8 Hz, 4H), 2,23 - 1,81 (m, 4H), 1,54 - 1,37 (m, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 3H).
1017	A	A	429,26	1,84	
1018	A	A	429,26	1,83	
1019	A	A	500,41	1,78	
1020	A	A	514,42	1,91	
1021	A	A	514,42	1,85	
1022	A	A	460,48	1,76	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,26 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 8,29 - 8,20 (m, 2H), 8,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,11 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,57 - 3,40 (m, 2H), 3,23 (ddd, J = 18,1, 10,3, 5,4 Hz,

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
					2H), 2,17 - 2,01 (m, 3H), 1,90 - 1,74 (m, 2H), 1,52 - 1,20 (m, 4H).
1023	A	A	499,45	2,15	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,51 (dd, J = 2,8, 9,6 Hz, 1H), 8,18 - 8,15 (m, 2H), 7,99 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,75 (s, H), 4,31 - 4,19 (m, H), 3,82 - 3,73 (m, 2H), 3,76 (dd, J = 3,6, 11,9 Hz, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,36 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,22 - 1,90 (m, 6H), 1,62 (s, H), 1,52 - 1,24 (m, 4H) e - 0,00 (TMS) ppm
1024	A	A	427,27	2,07	
1025	A	A	427,27	2,04	
1026	A	A	413,26	1,94	
1027	B	A	413,26	1,9	
1028	A	A	414,34	2,36	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,56 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,37 - 8,32(m, 1H), 8,30 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,96 (d, J =6,8 Hz, 1H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 2,09 - 2,02 (m, 1H), 1,74 (m complexo, 9H).
1029	A	A	443,27	1,97	CDCl3: 9,75 (bs,1H); 8,6 (dd, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,15 (d, 1H); 4,8 (d, 1H); 4,6 (m, 1H); 3,5 (m, 3H); 3,1 (m, 1H); 2,75 (bd, 1H); 2,25

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
					(bd, 1H); 2,0 (m, 2H); 1,4 (d, 3H); 1,25 (t, 3H).
1030	A	A	443,27	1,99	CDCl3: 9,75 (bs,1H); 8,5 (dd, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,0 (d, 1H); 4,8 (d, 1H); 4,5 (m, 1H); 3,5 (m, 2H); 3,4 (m, 1H); 2,5 (bd, 1H); 2,1 (bd, 1H); 1,7 (m, 3H); 1,4 (ddd, 1H); 1,2 (m, 6H).
1031	A	A	416,46	1,69	
1032	A	A	510,52	2,1	
1033	A	A	479,39	2,08	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,23 (s, 1H), 8,50 - 8,46 (m, 1H), 8,42 (dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 2,7, 1,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,73 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,31 - 7,15 (m, 2H), 6,32 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,22 - 3,97 (m, 1H), 3,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,21 - 2,10 (m, J = 11,0 Hz, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,95 - 1,72 (m, 2H), 1,59 - 0,88 (m, 4H).
1034	A	A	400,37	2,15	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,58 (dd, J = 9,3, 2,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 2,7, 1,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,10 (d, J =

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
					6,9 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,17 (s amplo, 1H), 2,03 (s amplo, 1H), 1,99 - 1,49 (m, 7H).
1035	A	A	444,42	1,81	
1036	A	A	472,5	1,67	NMR 1H (MeOH-d4): 8,4 (m, 2H), 8,25 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,15-1,46 (6H).
1037	C	C	470,4	1,72	
1038	A	A	470,4	1,73	
1039	A	A	458,43	1,61	H NMR (300,0 MHz, CDCl3) d 7,70 (s, H), 7,28 (s, H), 7,11 (s, H), 5,31 (s, H), 4,17 - 4,02 (m, H), 3,78 (s, H), 3,73 (q, J = 7,0 Hz, H), 3,49 (s, H), 2,97 (s, H), 2,90 (s, H), 2,65 (s, H), 2,03 (d, J = 11,7 Hz, H), 1,87 (s, H), 1,29 - 1,21 (m, H) e 0,93 (d, J = 6,7 Hz, H) ppm
1040	A	A	428,43	1,67	H NMR (300,0 MHz, CDCl3) d 10,54 (s, H), 8,53 (dd, J = 2,8, 9,4 Hz, H), 8,50 (s, H), 8,25 - 8,06 (m, H), 7,30 (d, J = 10,7 Hz, H), 5,96 (s, H), 5,32 (s, H), 4,95 (d, J = 8,0 Hz, H), 4,87 (d, J = 6,6 Hz, H), 4,27 - 4,11 (m, H), 4,02 - 3,92 (m, H), 3,77 (t, J = 6,2 Hz, H), 3,51 (s, H), 2,92 (s, H), 2,73 - 2,67 (m, H), 2,45 - 2,37 (m, H), 2,26 (d, J = 10,3 Hz,

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
					H), 2,18 (d, J = 3,9 Hz, H), 2,12 (s, H), 2,06 - 1,95 (m, H), 1,89 (s, H), 1,87 (q, J = 3,4 Hz, H), 1,73 (d, J = 8,6 Hz, H), 1,67 (s, H), 1,63 - 1,58 (m, H), 1,33 - 1,26 (m, H), 1,17 (t, J = 11,6 Hz, H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, H), 0,85 - 0,68 (m, H), 0,61 (t, J = 7,0 Hz, H), 0,62 (s, H) e 0,53 (d, J = 7,2 Hz, H) ppm
1041	A	A	486,46	1,95	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,42 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,34 - 8,29 (m, 1H), 8,26 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 14,0, 10,0 Hz, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 3,75 (ddd, J = 15,3, 7,6, 3,6 Hz, 2H), 3,40 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,36 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,04 - 1,75 (m, 7H), 1,68 - 1,19 (m, 6H).
1042	A	C	457,5	1,31	
1043	A	A			
1044	A	A	454,53	1,91	
1045	A	A	454,4	1,9	
1046	C	C	479,41	2,08	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,51 - 8,35 (m, J = 8,5, 4,9, 1,7 Hz, 3H), 8,32 - 8,19 (m, 2H), 8,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,63 (dt, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 1H), 6,27 (t,

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
					J = 6,0 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,17 - 3,98 (m, J = 10,5, 6,4 Hz, 1H), 3,67 - 3,44 (m, J = 7,8 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,03 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,95 - 1,70 (m, J = 25,5, 11,7 Hz, 2H), 1,53 - 0,93 (m, J = 33,7, 28,1, 12,8 Hz, 4H).
1047	A	A	501,5	1,65	
1048	A	A	396,41	2,17	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 9,07 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,56 - 8,50 (m, 2H), 8,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,1, 5,1 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,00 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,21 - 2,15 (m, 1H), 2,10 - 2,05 (m, J = 5,8 Hz, 1H), 1,99 - 1,52 (m, 9H).
1049	A	A	440,62	2	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 9,08 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (dd, J = 5,3, 0,8 Hz, 0H), 8,34 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,0, 5,4 Hz, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 3,93 - 3,81 (m, 1H), 3,67 - 3,56 (m, 4H), 3,39 - 3,31 (m, 4H), 2,42 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,17 - 2,05 (m, J = 11,4 Hz, 1H), 1,99 (burried m, 3H), 1,67 - 1,26 (m, 5H).

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
1050	A	A	456,57	2,71	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,23 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 8,22 (ddd, J = 28,3, 14,1, 2,7 Hz, 3H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,20 - 4,00 (m, 1H), 3,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,49 - 3,36 (m, 1H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,84 - 2,65 (m, 1H), 2,22 - 1,72 (m, 5H), 1,48 - 1,10 (m, 5H), 0,98 (dd, J = 6,6, 1,8 Hz, 3H).
1051	A	A	456,44	2,6	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 9,9, 2,9 Hz, 1H), 8,22 (ddd, J = 28,6, 14,3, 2,8 Hz, 3H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,21 - 3,99 (m, 1H), 3,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 9,7, 7,3 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 17,0, 7,6 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 9,7, 8,0 Hz, 1H), 2,20 - 1,73 (m, 5H), 1,54 - 1,11 (m, 5H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
1052	A	A	456,67	2,75	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 9,9, 2,9 Hz, 1H), 8,22 (ddd, J = 30,6, 15,3, 2,8 Hz, 3H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 8,7, 4,5 Hz, 1H), 3,69 - 3,50 (m, 1H), 3,27 - 3,24 (m,

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
					1H), 3,17 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 2,21 - 1,66 (m, 5H), 1,38 (dd, J = 41,1, 29,2 Hz, 5H), 1,04 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1053	A	A	456,27	2,65	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 9,9, 2,9 Hz, 1H), 8,22 (ddd, J = 27,2, 13,6, 2,8 Hz, 3H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,26 - 4,02 (m, 1H), 3,97 - 3,83 (m, 1H), 3,72 - 3,53 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,15 - 1,64 (m, 5H), 1,44 (s, 5H), 1,04 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1054	A	A	472,42	2,34	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,27 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,9, 2,8 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 2,7, 1,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,90 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 2,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,93 - 1,77 (m, 4H), 1,75 (s, 1H), 1,54 - 1,21 (m, 5H).
1055	A	A	472,41	2,34	
1056	A	A	486,33	1,89	

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
1057	A	C	486,4	1,89	
1058	A	A	472,43	2,67	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,46 (dd, J = 10,0, 2,8 Hz, 1H), 8,17 - 7,91 (m, 2H), 4,28 - 4,08 (m, 1H), 3,88 - 3,71 (m, 1H), 3,62 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 3,46 - 3,32 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,32 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,03 - 1,85 (m, 2H), 1,67 - 1,20 (m, 4H).
1059	A	A	495	2,03	
1060	A	A	508	1,42	
1061	A	A	474	1,89	NMR 1H (MeOH-d4): 8,5 (s, 1H), 8,15-8,34 (m, 3H), 4,4 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,9 (s, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,2-1,5 (m, 4H), 1,1 (t, 3H).
1062	A	A	458	1,68	
1063	A	A	444	1,91	
1064	A	A	504,5	1,91	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,44 (dd, J = 2,8, 9,6 Hz, H), 8,14 (t, J = 4,5 Hz, H), 8,13 (s, H), 7,98 - 7,94 (m, H), 7,70 (s, H), 7,06 (s, H), 6,28 (d, J = 7,3 Hz, H), 5,49 (s, H), 4,83 (s, H), 4,52 (s, H), 4,22 - 4,09 (m, H), 3,75 (dd, J = 3,8, 11,4 Hz, H), 3,69 (s, H), 3,57 - 3,30 (m, H), 3,26 (s, H), 3,10 (s, H), 2,99 (s, H), 2,87 (d, J = 8,6 Hz, H), 2,36 - 2,33 (m, H), 2,19 (d,

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
					J = 12,2 Hz, H), 2,03 (d, J = 10,6 Hz, H), 1,95 - 1,89 (m, H), 1,65 (s, H), 1,61 - 1,52 (m, H), 1,43 - 1,13 (m, H) e -0,00 (s, H) ppm
1065	A	A	486	1,96	
1066	A	A	474	1,82	
1067	A	A	474	1,89	in MeOH-4
1068	A	A	474	1,86	in MeOH-d4
1069	A	A	484	1,99	
1070	A	A	400,39	2,15	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,66 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,98 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,75 - 2,63 (m, 1H), 2,18 - 1,41 (m, 10H).
1071	A	A	400,56	2,15	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,66 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 4,90 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,75 - 2,64 (m, 1H), 2,15 - 1,42 (m, 10H).
1072	A	A	537	2,09	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,55 (s, 1H), 8,40 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,33 (t, J = 3,7 Hz, 2H), 6,43 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 13,1, 5,9 Hz, 4H), 3,35 - 3,25 (m, 1H), 2,67 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,21 - 1,80 (m, 6H), 1,56 - 1,22 (m,

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
					4H).
1073	A	A	490	1,99	
1074	A	A	490	2,01	
1075	A	A	458	2,04	NMR 1H (MeOH-d4):8,44 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,2 (d, 1H), 4,3-4,4 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,2 (q, 2H), 2,2-2,34 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,3-1,6 (m, 4H), 1,1 (m, 8H).
1076	A	A	473	1,33	NMR 1H (MeOH-d4): 8,5 (s, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,26 (d, 1H), 4,4-4,45 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,5-3,7 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,95 (m, 9H), 2,35 (m, 1H), 2,2 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,25-1,55 (m, 5H).
1077	A	A	474,43	1,68	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,47 - 8,25 (m, H), 7,98 (s, H), 4,95 (s, H), 4,89 (s, H), 4,82 (s, H), 4,49 - 4,40 (m, H), 4,21 - 4,10 (m, H), 4,01 (s, H), 3,92 (s, H), 3,54 (t, J = 1,7 Hz, H), 3,44 - 3,30 (m, H), 3,07 (t, J = 1,6 Hz, H), 2,99 (s, H), 2,87 (d, J = 6,6 Hz, H), 2,65 (s, H), 2,51 (q, J = 12,1 Hz, H), 2,36 - 2,31 (m, H), 2,24 - 2,04 (m, H), 1,99 (s, H), 1,81 (d, J = 11,6 Hz, H), 1,71 - 1,66

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
					(m, H), 1,61 - 1,45 (m, H), 1,40 - 1,37 (m, H), 1,18 - 1,08 (m, H), 0,19 (s, H), -0,00 (TMS) e -0,20 (s, H) ppm
1078	A	A	481	1,91	NMR 1H (MeOH-d4): 8,5 (s, 1H), 8,17-8,33 (m, 3H), 4,4 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 2,7-2,9 (m, 3H), 2,4 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,2-1,7 (m, 4H), 0,9 (m, 2H), 0,75 (m, 2H).
1079	A	A	472,37	2,11	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,23 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,9, 2,9 Hz, 1H), 8,30 - 8,19 (m, 2H), 8,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,77 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,20 - 4,04 (m, 1H), 3,71 - 3,50 (m, J = 7,7 Hz, 1H), 3,30 (q, J = 5,3 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 2H), 3,04 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,11 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,00 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,88 - 1,59 (m, 4H), 1,52 - 1,32 (m, 2H), 1,35 - 1,18 (m, 5H).
1080	A	A	500	2,01	NMR 1H (MeOH-d4): 8,5 (s, 1H), 8,26-8,33 (m, 3H), 4,36 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,3 (m,

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
					2H), 3,2 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,2 (m, 2H), 1,8-2,0 (m, 5H), 1,2-1,6 (m, 5H), 1,1 (t, 3H).
1081	A	A	512	1,84	NMR 1H (MeOH-d4): 8,4 (s, 1H), 8,25-8,35 (m, 3H), 4,7 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,35 (q, 2H), 2,2-2,3 (m, 5H), 2,0 (m, 2H), 1,3-1,8 (m, 4H), 1,1 (t, 3H).
1082	B	A	498,35	2,69	1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 10,71 (s, 1H), 8,53 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,82 (m, 4H), 3,34 (m, 4H), 2,56 (s, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,05 (m, 1H),, 1,91 (m 1H), 1,81 - 1,42 (m, 2H), 1,41 - 0,87 (m, 7H).
1083	A	A	456,2	2,74	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,33 - 8,21 (m, 2H), 8,11 (dd, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,51(4 H), 3,72 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,02 - 1,88 (m, 6H), 1,57 - 1,30 (m, 4H).
1084	A	A	486,46	1,76	
1085	A	A	458,5	2,05	
1086	A	A	444,61	1,87	
1087	A	A	458,56	2,04	

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
1088	C	C	482,46	2,87	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,40 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 17,7, 2,5 Hz, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,84 - 3,53 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,28 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,11 (s, 1H), 2,05 - 1,76 (m, 6H), 1,61 - 1,00 (m, 9H).
1089	A	A	424,69	1,77	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 9,32 - 9,10 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,65 - 8,59 (m, 1H), 8,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,1, 5,6 Hz, 1H), 4,53 - 4,34 (m, 1H), 3,97 - 3,79 (m, 1H), 2,42 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,11 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,05 - 1,83 (m, 5H), 1,70 - 1,33 (m, 4H).
1090	A	A	382,61	1,96	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 9,00 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 5,0, 1,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,1, 5,0 Hz, 1H), 5,21 - 5,10 (m, J = 6,8 Hz, 1H), 3,01 - 2,87 (m, J = 6,8 Hz, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,98 - 1,47 (m, 7H).
1091	A	A	472,25	1,77	
1092	A	A	472,25	1,77	
1093	A	A	488,19	1,9	
1094	A	A	488,19	1,9	

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
1095	A	A	514,41	2,33	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,27 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 8,29 - 8,25 (m, J = 1,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,21 - 3,92 (m, 3H), 3,60 (s, 1H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,11 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 1,81 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,52 - 1,17 (m, 6H), 1,02 (d, J = 9,4 Hz, 8H).
1096	A	A	456,45	2,01	
1097	A	A	488	1,56	
1098	A	A	460,39	2,38	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,27 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,9, 2,8 Hz, 1H), 8,29 - 8,01 (m, 3H), 7,50 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,29 - 3,99 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 12,8, 6,6 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,25 - 3,05 (m, 4H), 2,19 - 1,68 (m, 3H), 1,52 - 1,11 (m, 3H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
1099	A	A	470,35	2,2	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 8,23 (ddd, J = 30,4, 15,2, 2,7 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,50 (d,

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
					J = 10,5 Hz, 2H), 4,25 - 3,95 (m, 1H), 3,62 (dd, J = 12,4, 6,7 Hz, 2H), 3,25 - 3,03 (m, 2H), 2,19 - 0,90 (m, 10H).
1100			474	1,55	
1101	A	A	502,5	1,76	
1102	A	A	571,14	1,65	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,26 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 8,29 - 8,25 (m, J = 2,8, 1,5 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,20 - 4,08 (m, J = 5,2 Hz, 1H), 4,08 - 3,98 (m, 2H), 3,97 - 3,86 (m, J = 11,5, 8,4 Hz, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 2,18 - 2,07 (m, J = 11,8 Hz, 1H), 2,06 - 1,93 (m, J = 10,5 Hz, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 6H), 1,76 - 1,63 (m, 2H), 1,42 (dd, J = 23,4, 11,6 Hz, 2H), 1,35 - 1,15 (m, 3H), 0,81 (dd, J = 13,3, 6,8 Hz, 6H).
1103	A	A	486	1,72	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 8,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,24 - 2,98 (m, 4H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 2,01 (d, J = 11,5 Hz,

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
					3H), 1,81 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,63 - 0,93 (m, 11H).
1104	A	A	490,43	1,59	1H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ12,70 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,27 (s,1H), 2,10 (s, 3H), 1,77 (s, 5H), 1,48 - 1,14 (m, 6H)
1105	A	A	474,4	1,5	NMR 1H (MeOH-d4): 8,5 (s, 1H), 8,25-8,33 (m, 3H), 4,4 (m, 1H), 4,1 (d, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,5 (dd, 2H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,0 (d, 2H), 1,3-1,6 (m, 4H).
1106	A	A	502,43	2,35	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,26 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 8,30 - 8,05 (m, 3H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,26 - 3,93 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,33 - 3,16 (m, 8H), 1,93 (dd, J = 67,2, 22,0 Hz, 4H), 1,60 - 0,89 (m, 5H).
1107	A	A	502,02	2,38	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,26 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,9, 2,8 Hz, 1H), 8,35 - 8,01 (m, 3H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,13 (s,

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
					1H), 3,80 (s, 2H), 3,69 - 3,44 (m, 1H), 3,28 (d, J = 9,4 Hz, 7H), 2,04 (d, J = 32,3 Hz, 2H), 1,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 1,33 (dt, J = 25,0, 12,2 Hz, 5H).
1108	A	A	516,71	2,2	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,26 (s, 1H), 8,65 - 7,90 (m, 4H), 7,53 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,72 - 2,94 (m, 11H), 2,04 (d, J = 30,8 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 44,2 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 56,3 Hz, 5H).
1109	A	A	516,41	2,39	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,27 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 48,0, 38,1 Hz, 4H), 7,55 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,81 - 2,81 (m, 11H), 2,21 - 1,68 (m, 5H), 1,32 (d, J = 53,8 Hz, 6H).
1110	A	A	458,5	2,02	
1111	A	A	472,51	1,72	
1112	A	A	472,45	1,73	
1113	A	A	472,45	1,73	
1114	A	A	487,48	1,64	
1115	A	A	521,5	1,5	NMR 1H (MeOH-d4): 8,5 (s, 1H), 8,3-8,35 (m, 3H), 6,37-6,7 (tt, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,5-3,75 (m, 5H), 2,18-2,4 (m, 2H), 2,0 (d, 2H), 1,3-1,7 (m, 4H).
1116	B	C	445,45	1,64	
1117	A	A	501,56	2,16	

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
1118	A	A	486,5	1,68	NMR 1H (MeOH-d4): 8,27-8,32 (m, 4H), 4,4 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,4-2,64 (m, 2H), 1,8-2,2 (m, 4H), 1,4-1,75 (m, 4H).
1119	A	A	474,24	1,89	
1120	A	A	490,23	2,01	
1121	A	A	490,23	2,01	
1122	A	A	456,26	1,93	
1123	A	A	456,26	1,93	
1124	A	A	472,25	2,06	
1125	A	A	472,19	2,06	
1126	A	A	474,24	1,89	
1127	A	A	492,08	2,82	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,25 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 9,8, 2,7 Hz, 1H), 8,30 - 8,05 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,23 (td, J = 6,1, 2,9 Hz, 5H), 6,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,11 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,50 (s, 1H), 2,21 - 1,66 (m, 4H), 1,28 (dd, J = 14,7, 9,7 Hz, 7H).
1128	A	A	458,41	2,87	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,26 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,9, 2,9 Hz, 1H), 8,23 (ddd, J = 29,2, 15,1, 2,7 Hz, 3H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 9,6, 6,3 Hz, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,05 (dd, J = 27,0, 11,4 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,55 - 1,06 (m, 7H),

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
					0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
1129	A	A	444,41	2,59	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 8,23 (ddd, J = 30,0, 15,0, 2,7 Hz, 3H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,35 - 3,94 (m, 1H), 3,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,22 - 3,02 (m, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,05 (dd, J = 26,7, 11,8 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 1,37 (ddd, J = 41,6, 24,7, 8,1 Hz, 6H), 0,79 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
1130	A	A	444,1	2,6	
1131	A	A	430,07	2,47	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,26 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 8,23 (ddd, J = 29,8, 15,3, 2,7 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,25 - 3,06 (m, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,05 (dd, J = 28,7, 11,2 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,55 - 1,09 (m, 4H), 0,96 (t, J = 7,0 Hz, 2H).

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
1132	A	A	486,1	2,46	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,26 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 32,6, 8,6 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,28 - 3,92 (m, 2H), 3,62 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,45 - 3,08 (m, 9H), 2,21 - 1,68 (m, 5H), 1,53 - 0,89 (m, 6H).
1133	A	A	488,19	1,88	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,36 (dd, J = 9,4, 2,6 Hz, 1H), 8,28 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,67 - 3,56 (m, 4H), 3,39 - 3,32 (m, 4H), 2,33 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,69 - 1,20 (m, 4H).
1134	A	A	442	2,3	NMR 1H (MeOH-d4): 8,5 (s, 1H), 8,3 (m, 3H), 4,4 (m, 1H), 3,6 (m, 4H), 2,6 (m, 1H), 1,5-2,3 (m, 12H).
1135	A	A	484,42	2,32	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,23 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 9,8, 2,7 Hz, 1H), 8,33 - 8,06 (m, 3H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,55 (d, J = 12,5 Hz, 3H), 2,83 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,72 (ddd, J = 33,2, 19,4, 9,2 Hz, 5H), 1,46 - 1,02 (m, 4H).
1136	A	A	417,48	1,99	
1137	A	A	459,52	2	

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
1138	A	A	345,16	0,55	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,40 (s, 1H), 8,56 - 8,13 (m, 2H), 7,89 (s, 2H), 4,37 (s, 6H), 3,21 (d, J = 22,3 Hz, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,63 - 1,14 (m, 2H).
1139	A	A	472,32	2,06	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,55 (dd, J = 9,8, 2,7 Hz, 1H), 8,08 (m, 2H), 5,12 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,06 - 1,77 (m, 8H), 1,69 - 1,21 (m, 4H).
1140	A	A	443,53	2,29	1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,91 (s, 1H), 8,51 (dd, *J* = 9,4, 2,8 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 2,6, 1,7 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,42 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,10 - 4,92 (m, *J* = 7,8, 3,9 Hz, 1H), 4,48 - 4,30 (m, 1H), 3,42 (q, *J* = 11,8, 6,1 Hz, 4H), 2,44 (dt, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,11 - 1,81 (m, 7H), 1,75 - 1,46 (m, 3H)
1141	A	A	467,52	1,78	
1142	A	A	403,15	1,7	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,50 - 4,43 (m, 1H), 3,70 - 3,63 (m, 1H), 3,31 (qn, J = 1,6 Hz, H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 2,30 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,15 - 2,08 (m,

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
					2H), 1,70 (q, J = 11,9 Hz, 2H), 1,50 - 1,14 (m, 2H) e -0,00 (TMS) ppm
1143	A	A	387,06	1,45	
1144	A	A	456,07	1,78	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,83 (s, 1H), 8,67 - 8,09 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,18 (dd, J = 101,0, 49,9 Hz, 5H), 1,34 (d, J = 29,6 Hz, 3H).
1145	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 2,7, 1,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,58 - 4,18 (m, 1H), 3,42 - 3,32 (m, 1H), 2,11 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,98 - 1,69 (m, 4H), 1,68 - 1,14 (m, 4H), 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
1146	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 2,8, 1,5 Hz, 1H), 8,21 - 8,10 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,59 - 4,22 (m, 1H), 3,33 - 3,20 (m, 4H), 2,31 - 1,96 (m, 2H), 1,94 - 1,16 (m, 7H), 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
1147	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,24 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 8,32 - 8,26 (m, 1H), 8,20 (dd, J = 9,7, 3,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,24 (t, J = 22,3 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,03 - 1,14 (m, 9H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
1148	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,30 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 2,7, 1,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 4,9, 3,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,97 - 1,17 (m, 9H), 1,10 - 0,80 (m, 3H).
1149	A	A	445,51	2,37	
1150	A	A	457,47	2,47	
1151	A	A	461,51	2,15	
1152	A	A	493,5	2,39	
1153	A	A	443,21	1,99	
1154	A	A			1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,63 - 8,40 (m, 1H), 8,31 - 8,03 (m, 2H), 7,99 (dd, J = 3,9, 1,1 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 3,44 - 3,25 (m, 3H), 3,22 - 3,08 (m, 1H), 2,29 (dd, J = 40,0, 12,5 Hz, 2H), 2,13 - 1,16 (m, 8H), 1,00 (q, J = 7,0 Hz, 3H).

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
1155	A	A	457,28	2,16	
1156	A	A	457,28	2,13	
1157	A	A	443,21	2,11	
1158	A	A	443,41	2,09	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,63 - 8,40 (m, 1H), 8,23 - 8,12 (m, 2H), 8,04 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 7,7, 3,8 Hz, 1H), 3,64 - 3,47 (m, 1H), 2,28 (dd, J = 13,6, 4,0 Hz, 1H), 2,19 - 1,46 (m, 9H), 1,01 - 0,73 (m, 3H).
1159	A	A	457,22	2,25	
1160	A	A	457,22	2,21	
1161	A	A	360,47	1,68	
1162	A	A	430,14	2,5	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 4,8, 3,4 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,74 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 17,5 Hz, 3H), 2,95 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,03 - 1,30 (m, 11H).
1163	C	C	470,46	1,58	
1164	A	A	470,46	1,65	
1165	A	A	441,64	2,75	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,27 (s, 1H), 8,70 - 8,02 (m, 3H), 7,63 (dd, J = 63,2, 7,4 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,23 - 0,92 (m, 18H).
1166	A	A	455,65	2,96	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,27 (s, 1H), 8,62 - 7,97 (m, 3H), 7,59 (dd, J = 41,7, 7,6 Hz, 2H),

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
					4,13 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 2,21 - 0,92 (m, 20H).
1167	C	C	543,6	2,55	
1168	A	C	444,49	1,78	
1169	A	A	486,52	1,74	
1170	A	A	531,57	2,02	
1171	C	A	577,51	2,57	
1172	A	A	501,5	2,16	
1173	A	A	442,29	2,94	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,78 (dd, J = 19,9, 2,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,47 - 4,21 (m, 2H), 2,12 (s, 2H), 1,76 - 1,33 (m, J = 25,6, 14,7 Hz, 11H), 1,19 (d, J = 9,9 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 7,0 Hz, 1H).
1174	C	C	583,52	1,77	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,49 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,6 Hz, 0H), 8,39 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 4,1 Hz, 0H), 4,74 - 4,58 (m, 1H), 4,38 (dt, J = 42,8, 21,3 Hz, 2H), 3,84 (dd, J = 16,3, 6,7 Hz, 1H), 3,70 - 3,58 (m, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,31 (dt, J = 3,2, 1,6 Hz, 6H), 3,02 (s, 1H), 2,61 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,11 - 1,86 (m, 5H), 1,86 - 1,27 (m,

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
					7H), 0,92 (d, J = 6,1 Hz, 6H).
1175	A	A	456,35	2,98	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,33 (s, 1H), 8,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,23 - 3,97 (m, J = 25,1, 15,2 Hz, 1H), 2,05 (bd s, J = 34,2 Hz, 2H), 1,91 - 1,31 (m, 14H), 0,83 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
1176	A	A	401,17	1,72	
1177	A	A	417,16	1,95	1H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 12,39 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,51 - 4,31 (m, 1H), 4,13 - 3,93 (m, 3H), 3,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,11 - 1,89 (m, 1H), 1,88 - 1,49 (m, 2H), 1,48 - 1,13 (m, 2H)
1178	A	A	430,22	2,5	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 4,9, 3,2 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 6,9

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
					Hz, 1H), 4,73 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,07 (q, J = 5,3 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,17 (d, J = 5,3 Hz, 4H), 2,95 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,02 - 1,35 (m, 10H).
1179	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,32 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,24 - 8,11 (m, 2H), 7,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,74 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,07 (q, J = 5,3 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,95 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,06 - 1,33 (m, 10H).
1180	A	A	467,46	1,8	
1181	A	A	459,09	2,26	1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 8,24 (s, 1H), 8,02 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,74 - 3,64 (m, 3H), 3,49 - 3,30 (m, 3H), 2,68 (s, 1H), 2,23 (s, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,58 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,22 (dd, J = 21,2, 9,9 Hz, 3H).
1182	A	A	486,65	2,05	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 8,30 - 8,05 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 7,3, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 5,0, 2,1 Hz, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,17 (m, 4H), 1,99 (m, 2H), 1,77 (m, Hz, 4H), 1,56 - 1,10 (m, 3H).

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
1183	A	A	416,31	3,04	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,07 (d, J = 23,8 Hz, 2H), 1,89 - 1,46 (m, 7H).
1184	A	A	416,13	2,26	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,92 (d, 1H), 8,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 3H), 1,93 - 1,45 (m, 7H).
1185	A	A	360,15	1,71	
1186	A	A	570,68	1,56	
1187	A	A	444,01	2,61	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,74 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,43 - 8,34 (m, 2H), 4,94 - 4,84 (m, 1H), 4,08 (ddd, J = 7,1, 2,3 Hz, 2H), 3,01 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 1,98 - 1,84 (m, 2H), 1,65 (m com-plexo, J = 79,2 Hz, 8H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
1188	A	A	396,24	1,97	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,49 (ddd, J = 27,3, 9,7, 2,9 Hz, 1H), 8,25 - 8,08 (m, 2H), 8,01 (dd, J = 9,2, 4,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 23,6, 2,3 Hz, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 1H), 6,28 (dt, J = 7,3, 2,4 Hz,

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
					1H), 4,73 - 4,27 (m, 2H), 2,60 - 1,58 (m, 9H).
1189	C	A	461	4,64	(400 MHz, DMSO-d6): 12,01 (b s, tro-cado com D2O; 1H), 8,73 (d, J=2 Hz; 1H), 8,23 (d, J=2Hz; 1H), 8,10 (dd, J=13,6, 4,4Hz; 2H), 7,29 (bs, trocado com D2O; 1H), 3,87-3,86 (m, 1H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,35-3,19 (m, 2H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,88-1,70
1190			474,2	2,03	
1191			476,15	2,34	
1192			432,11	2,27	
1193	A	A	500,22	2,04	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,45 (dd, J = 9,6, 2,7 Hz, 1H), 8,36 - 8,18 (m, 2H), 5,17 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,29 (m,4H), 2,34 - 2,19 (m, 2H), 2,08 - 1,84 (m, 4H), 1,74 - 1,28 (m, 4H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
1194	B	A	500,28	2,23	
1195			563,24	2,47	Em troca de DMSO-d6 e D20
1196	A	A	388,43	1,84	

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
1197	A	A	415,18	1,96	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,12 - 2,03 (m, 2H), 1,98 - 1,64 (m, 6H), 1,63 - 1,52 (m, 2H).
1198			486,27	1,99	
1199			486,43	2,14	
1200			485,1	2,34	
1201			458,98	2,18	
1202			406,43	1,79	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,08 (s, 1H), 8,73 (ddd, J = 7,9, 4,4, 1,5 Hz, 1H), 8,41 - 7,98 (m, 3H), 7,47 (dd, J = 41,7, 7,0 Hz, 1H), 7,19 (ddd, J = 14,2, 7,9, 4,7 Hz, 1H), 5,82 - 5,63 (m, 2H), 4,71 (d, J = 73,1 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,36 - 1,55 (m, 13H).
1203			490,23	1,99	1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 11,09 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,86 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,32 - 4,78 (m, 4H), 4,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,74 - 3,18 (m, 6H), 2,67 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,33 - 1,75 (m, 7H), 1,48 - 1,27 (m, 2H), 1,26 - 0,95 (m, 4H).
1204			457,06	2,04	
1205			417,16	1,77	
1206			429,58	1,94	

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
1207			431,5	1,94	
1208			429,5	1,85	
1209			456,42	1,88	
1210			472,47	1,75	
1211			486,42	1,88	
1212			396,44	1,94	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,28 (s, 1H), 8,59 - 8,07 (m, 4H), 7,90 - 7,36 (m, 3H), 6,25 (dt, J = 16,0, 2,0 Hz, 1H), 4,79 - 4,15 (m, 2H), 2,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,19 - 1,55 (m, 6H), 1,50 - 1,10 (m, 1H).
1213			480,65	2,16	
1214			411,49	1,74	
1215			460,23	1,91	
1216			444,23	2,15	
1217			430,39	2,26	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,38 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,22 - 8,16 (m, J = 4,8 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 31,1 Hz, 2H), 5,23 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 5,1 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
1218			406,18	1,8	

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
1219			406,44	1,79	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,08 (s, 1H), 8,86 - 8,63 (m, 1H), 8,39 - 7,90 (m, 3H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,27 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,79 - 2,66 (m, 1H), 2,15 (d, J = 48,2 Hz, 6H), 1,93 - 1,17 (m, 4H)
1220			424,44	2,1	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,27 (s, 1H), 8,45 (dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 8,30 - 8,08 (m, 3H), 7,45 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 2,35 - 1,94 (m, 7H), 1,81 (d, J = 5,5 Hz, 5H).
1221			424,45	2,02	
1222			440,46	2,22	
1223			440,5	2,34	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,35 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,40 - 8,01 (m, 3H), 7,48 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 2,35 - 1,56 (m, 13H).
1224			461,19	2,46	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,56 (s, 1H), 8,72 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 8,54 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,40 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 8,33 (t, J = 3,4 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,81 (qd, J = 17,5, 5,8 Hz, 2H), 1,78 (td, J = 28,9, 16,0 Hz, 6H), 1,18 (s, 5H).

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
1225			517,24	2,99	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,44 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,72 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,90 (s, 2H), 1,68 (d, J = 21,4 Hz, 4H), 1,32 - 0,95 (m, 5H), 0,84 (s, 9H).
1226			388,5	1,8	
1227			510,23	2,12	
1228			411,67	1,79	MeOD4; 8,5 (dd, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,25 (dd, 1H); 7,95 (d, 1H); 4,6 (app d, 1H), 4,25 (m, 1H); 4,25 (m, 1H); 3,3 (m, 4H); 2,75 (m, 2H); 2,5 (app d, 1H); 2,2 (m, 4H); 1,7 (m, 2H).
1229			416,42	2,29	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,72 - 8,64 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 2,33 - 2,26 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 1H), 1,28 - 1,25 (m, 7H) e 1,19 (s, 3H) ppm
1230	A	A	443,04	2,48	1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 8,15 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,26 (d, J = 6,4 Hz, 4H), 2,56 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,14 (d, J =

Nos dos Compostos	CélulaGripe, prote-ção para MDCK, ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influ-enza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_ Plus	LCMS_R T	NMR
					12,8 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,9
1231	A	A	422,5	1,68	NMR 1H (MeOH-d4):8,5 (dd, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,3 (d, 1H), 2,2 (d, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,2-1,6 (m, 4H).
1232	A	A	450,5	1,8	NMR 1H (MeOH-d4): 8,2 (m, 4H), 4,5 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 2,2 (m, 4H), 1,3-1,6 (m, 4H).

Tabela 44: Dados para IC_{50}, EC_{50}, NMR e LCMS de Compostos da FIG. 7

Nos dos Compostos	Célula Gripe, proteção para MDCK , ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influenza HA(-) 30 h A/PR/8 bD-NA (Todos: EC50: uM)(Média (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1300	D		334	1,8	
1301					(400 MHz, CDCl3): 9,97 (s amplo, trocado com D2O, 1H), 8,95 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,21 (d, J=4,8 Hz, 1H), 6,16 (s amplo, trocado com D2O, 1H), 3,45-3,35 (hump amplo, 1H), 2,95-2,85 (hump amplo, 1H), 2,6-2,4 (hump amplo, 3H), 1,98-1,7 (m, 4H), 1,59 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,16 (d, J=5,6 Hz, 3H)
1302	B				(400 MHz, CDCl3): 9,95 (hump amplo, trocado com D2O, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,28 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,14 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,19 (d, J=6,0 Hz, 1H), 5,72 (s, trocado com D2O, 1H), 3,6-3,4 (m, 4H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,1-2,05 (m, 2H), 1,52 (s, 6H)

Nos dos Compostos	Célula Gripe, proteção para MDCK , ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influenza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA (Todos: EC50: uM)(Média (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1303	D		360	2,6	500MHz, CDCl3: 10,8(br ex,1H), 9,12(d,1H), 8,75(s,1H), 8,45(d,1H), 8,35(d,1H), 7,5(dd,1H), 7,31(d,1H), 7,29(d,1H), 7,24(m,2H), 6,3(d,1H) 5,62(dt,1H), 2,9(m,2H), 2,23(dm,2H), 2,0(m,2H)
1304			360	2,6	500MHz, CDCl3: 10,8(ex amplo,1H), 9,12(d,1H), 8,75(s,1H), 8,45(d,1H), 8,35(d,1H), 7,5(dd,1H), 7,31(d,1H), 7,29(d,1H), 7,24(m,2H), 6,3(d,1H) 5,62(dt,1H), 2,9(m,2H), 2,23(dm,2H), 2,0(m,2H)
1305			342	2,3	
1306			342	2,3	500MHz MeOD-d4: 8,65(d,1H), 8,42(s.1H), 7,9(d,1H), 7,24(dd,2H), 7,13(m,4H), 6,5(d,1H), 5,65(m,1H), 2,8(m,3H), 2,2(m,1H), 2,08(m,1H)1,9(m,3H)

Nºs dos Compostos	Célula Gripe, proteção para MDCK , ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influenza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA (Todos: EC50: uM)(Média (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1307	A	A	380,2	3,52	DMSO d6 12,2 (s, 1H); 8,7 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 8,15 (m, 2H); 7,0 (d, 1H); 5,4 (d, 1H); 4,8 (d, 1H); 4,4 (bs, 1H); 4,1 (bs, 1H); 1,9-1,6 (m, 6H)
1308			370	2,1	500MHz: MeOD-d4: 8,9(d,1H), 8,4(s,2H), 8,3(d,1H), 7,4(m,1H), 2,1 (m,1H), 1,9(m,2H), 1,8(m,2H), 1,75(m,2H), 1,3(m,6H)
1309			326	2,1	
1310			327	0,4	500MHz, MeOD-d4: 8,75(dd,1H), 8,42(s,1H), 8,39(dd,1H), 8,25(d,1H),7,69(d, 2H), 7,35(dd,1H), 7,2(d,2H), 4,36(m,1H), 3,40(t,1H), 3,2(m,1H),2,3(m,5 H), 2,00(qin,1H), 1,7(m,4H)
1311			328,3	2	
1312	A	A	328,3	2	
1313	D		330,1	2,25	(300 MHz, CDCl3) 10,68 (s amplo, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,14 (m, 1 H), 2,20 (m, 2 H), 1,89-1,31 (m, 7 H)
1314	D		362	2,3	

Nos dos Compostos	Célula Gripe, proteção para MDCK , ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influenza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA (Todos: EC50: uM)(Média (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1315	B		360,2	3,05	(CDCl3, 300 MHz) 8,76 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 1,89-1,23 (m, 8H)
1316	D				(400 M Hz, CDCl3): 9,16 (s, trocado com D2O, 1H), 9,07 (d , J = 2,0Hz, 1H), 8,30 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J=2,4 Hz, adição de D2O trocada para s, 1H), 8,07 (d, J=3,6 Hz, 1H), 5,28 (s, excha nged wit D2O, 1H), 2,98-2,95 (m, 1H), 1,05-1,00 (q, 2H), 0,75-0,71 (m, 2H).
1317	B				(400 MHz, CDCl3): 8,98 (s, trocado com D2O, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,28 (s amplo, 1H), 8,17 (s amplo, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,42 (d, J= 6,4 Hz, adição de D2O trocada para s, 1H), 4,20 -4,15 (m, 1H), 2,25 (b r. d, J=11,2 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,88 (d amplo, J=12,4 Hz, 2H), 1,78-1,75 (m, J=13,2 Hz, 1H), 1,61-1,50 (m, 2H), 1,33-1,27 (m, 3H).

Nos dos Compos-tos	Célula Gripe, proteção para MDCK , ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influenza HA(-) 30 h A/PR/8 bD-NA (Todos: EC50: uM)(Média (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1318	A	A	312,1	1,96	H NMR (300 MHz, CDCl3) 10,72 (s, 1 H), 8,85 (dd, J = 1,3, 7,9 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 4,8, 8,0 Hz, 1 H), 4,97 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 4,23 - 4,13 (m, 1 H), , 2,22 - 2,18 (m, 2 H), 1,91-1,26 (m, 8 H)
1319	B		327,1	1,5	H NMR (300 MHz, d4 metanol) 8,24 (d, 1H), 7,99 (s, 1H),l 7,92 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 4,15 (m, 1H), 2,15 (m, 2 H), 1,91-1,26 (m, 8 H)
1320	D		360,2	2,3	
1321	D		360,2	2,3	
1322	D		374,2	2,4	
1323	D		362,2	1,5	
1324	D		328,2	2,07	H NMR (300 MHz, CDCl3) 10,84 (s, 1 H), 8,91 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,29 - 8,14 (m, 3 H), 6,13 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 4,96 (s, 1 H), 3,86 (s, 1 H), 2,15 -1,48 (m, 10 H)

Nºs dos Compostos	Célula Gripe, proteção para MDCK , ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influenza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA (Todos: EC50: uM)(Média (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1325	D				(400 MHz, DMSO-d6): 12,35 (s amplo, trocado com D2O, 1H), 8,76 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J=2,4 Hz, adição de D2O trocada para s, 1H), 8,20 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,84 (d amplo, J=6,4 Hz, trocado com D2O, 1H), 4,64 (sexteto, J=8,0 Hz, adição de D2O trocada para quinteto, J=8,0 Hz, 1H), 2,49-2,19 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H).
1326	B				(400 MHz, DMSO - d6): 12,31 (s amplo, trocado com D2O, 1H), 8,75 (d amplo, J=2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, trocado com D2O, 1H),4,47-4,40 (m, 1H), 2,06-2,0 (m, 2H), 1,80-1,50 (m, 6H).

Nos dos Compostos	Célula Gripe, proteção para MDCK , ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influenza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA (Todos: EC50: uM)(Média (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1327	D				(400 MHz, DMSO-d6): 12,87 (d, J=2,4 Hz, trocado com D2O, 1H), 8,73 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,11(d, J=2,4 Hz, adição de D2O trocada para s, 1H), 6,70 (s,1H), 4,90 (s amplo, trocado com d2O, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,25-2,20 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,80-1,62 (m, 4H).
1328	A	A			(400 MHz, DMSO-d6): 12,49 (s, trocado com D2O, 1H), 10,1 (s, trocado com D2O, 1H), 8,72 (s amplo, 1H), 8,29 (s amplo, 1H), 8,23-8,20 (m, 2H), 4,70-4,50 (m, 1H), 3,94 (s amplo, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,32 (s, 2H), 2,19-2,00 (m, 6H).
1329	D		361,2	1,4	
1330	D		361,2	1,4	

Nos dos Compos-tos	Célula Gripe, proteção para MDCK , ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influenza HA(-) 30 h A/PR/8 bD-NA (Todos: EC50: uM)(Média (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1331	D				(400 MHz, DMSO-d6): 12,30 (s, trocado com D2O, 1H), 8,66 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,40 (s, trocado com D2O, 1H), 8,27 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J=3,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J=2,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H),2,79-2,73 (m, 2H), 2,45-2,38 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H).
1332	D				(400 MHz, DMSO-d6): 13,11 (s, trocado com D2O, 1H), 9,22 (s, trocado com D2O, 1H), 8,62 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,43 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,32 (s, trocado com D2O, 2H), 8,07 (s, 1H), 4,20-4,17 (m,1H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 7H), 1,70-1,59 (m, 4H).
1333	D		342	0,25	(d4-metanol, 300 MHz) 8,88 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 3,89 (dd, 2H), 3,73-3,59 (m, 2H), 3,02 (dd, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,02 (dd amplo, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,59 (m, 1H)

Nos dos Compostos	Célula Gripe, proteção para MDCK , ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influenza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA (Todos: EC50: uM)(Média (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1334	D		377,1	3,863	(400 MHz, DMSO-d6 + D2O): 8,64 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,39 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 4,13-4,10 (m, 1H), 3,10-3,0 (m, 1H), 2,10 (d amplo, J=10 Hz, 4H), 1,66-1,42 (m, 4H).
1335	D		406,1	3,217	(400 MHz, DMSO-d6): 12,39 (s, trocado com D2O, 1H), 8,74 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J=2,8 Hz, 1H), 6,60 (s, trocado com D2O, 1H), 2,25 (d, J=13,2 Hz, 2H),1,95 (br. t, J=11,6 Hz, 2H), 1,59-1,40 (m, 6H).
1336	D		396,1	5,16	(400 MHz, DMSO-d6): 8,66 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J=6,8 Hz, trocado com D2O,1H), 4,27-4,20 (m, 1H), 1,95 (s amplo, 2H), 1,81 (s amplo, 2H), 1,68(d amplo, J=11,2 Hz, 2H), 1,54-1,42 (m, 4H).

Nos dos Compostos	Célula Gripe, proteção para MDCK , ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influenza HA(-) 30 h A/PR/8 bD-NA (Todos: EC50: uM)(Média (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1337	A	A	411,2	1,166	(400 MHz, DMSO-d6 + D2O): 8,67 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 4,27-4,20 (s amplo, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 2,10-1,50 (m, 8H).
1338	D		376,2	2,13	NMR 1H DMSO-d6: 12,6 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,4 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 4,8 (bs, 1H), 3,7 (s, 2H), 1,1-1,6 (m, 10H).
1339	D		386,25	2,85	NMR 1H DMSO-d6: 12,7 (s,1H), 8,7 (m, 1H), 8,4 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 5,5 (bs, 1H), 4,1 (m, 1H), 1,0-2,3 (m, 14H).
1340	A	A	400,3	3,22	
1341	B		355,4	3,1	
1342	A	A	428,2	2,84	
1343	D		375,3	1,39	(d4-metanol, 300 MHz) 8,83 (d, 1H), 8,44 e 8,29 (2s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,51 (m, 2 H), 2,84-2,64 (m, 3 H), 2,77 (s, 3 H), 2,44 (m, 1 H), 2,15-1,99 (m, 2 H), 1,79 (m, 1 H), 1,36 (m, 1 H)
1344	A	A	413,3	2,9	
1345	A	A	361,2	1,5	
1346	D		361,2	0,7	
1347	B		358,1	2,1	
1348	D		313,2	2,15	

Nos dos Compos-tos	Célula Gripe, proteção para MDCK , ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influenza HA(-) 30 h A/PR/8 bD-NA (Todos: EC50: uM)(Média (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1349	D		313,2	2	
1350	D		313,2	2,08	
1351	B		327,2	2,15	
1352	D		327,2	2,15	
1353	A	A	327,2	2,19	
1354	B	B	342,2	1,6	
1355	D		313,6	1,04	
1356	B		375,15	1,61	
1357	A		347	1,3	
1358	A	A	363,3	1,3	
1359	B		347,3	1,3	
1360	D		367,3	1,4	
1361	A		369,5	1,53	
1362	C	C	361,3	2,1	
1363	A	A	481,37	3,56	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,77 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 5H), 4,94 - 4,87 (m, 1H), 4,45 (dd, J = 13,1, 30,3 Hz, 2H), 3,78 - 3,54 (m, 2H), 3,47 - 3,37 (m, 1H), 2,46 - 2,40 (m, 1H) e 2,09 (m, 1H) ppm
1364	A	C	348,11	3,46	

Nos dos Compos-tos	Célula Gripe, proteção para MDCK , ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influenza HA(-) 30 h A/PR/8 bD-NA (Todos: EC50: uM)(Média (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1365	A	A	362,33	3,29	H NMR (300,0 MHz, MeOD) d 8,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,13 (qn, J = 1,5 Hz, H), 1,37 - 1,33 (m, 2H) e 1,17 - 1,11 (m, 2H) ppm
1366	A	A	362,15	3,6	Metanol d4 8,7 (d, 1H); 8,2 (d, 1H); 8,1 (s, 1H); 8,0 (d, 1H); 7,65 (m, 1H);4,2 (m, 2H); 2,0-1,6 (m, 6H)
1367	A	A			1HNMR (400MHz, DMSO-d6): 12,30 (s, trocado com D2O, 1H), 9,17 (d, J=2,4Hz, 1H), 8,26(d, J=2,4Hz, 1H), 8,22(d, J=4Hz, 1H), 8,17 (s,1H), 7,32(s, trocado com D2O, 1H), 3,32 (s,1H), 1 .77-1,61(m,8H), 1,30-1,28 (m,2H)
1368	A	A			1HNMR (400MHz, DMSO-d6): 12,33(s, trocado com D2O, 1H), 8,74 (d, J=2,4Hz, 1H), 8,29(d, J=2,4Hz, 1H), 8 .17(d, J=4Hz, 1H), 8,10(d, J=2Hz, 1H), 6,74(s,1H, parcialmente tro-cado com D2O), 4,60 (s, trocado com D2O, 1H), 2,25(s amplo,2H), 2,12(s amplo, 5H), 1,

Nos dos Compostos	Célula Gripe, proteção para MDCK , ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influenza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA (Todos: EC50: uM)(Média (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1369	A	A			1HNMR (400MHz, DMSO-d6): 12,33(s, trocado com D2O, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17(d, J=4,4Hz, 1 H), 6,99(s,1H), 4,3(s,1H), 2,20-1,75(m,13H), 1,55(d, J=12,8Hz,2H)
1370	A	A	360,42	3,78	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,35 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,23 - 8,20 (m, 2H), 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,62 (m, 2H), 2,50 (t, J = 1,8 Hz, H), 2,36 (dd, J = 12,2, 17,4 Hz, 1H), 2,26 - 2,20 (m, 3H), 2,07 - 2,04 (m, 1H), 1,84 - 1,74 (m, 2H) e -0,00 (s, H) ppm
1371	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12,32(s, 1H), 8,78(s amplo, 1H), 8,28(s amplo,1H), 8,17(s amplo ,1H), 8,13(d, J=3,6Hz,1H), 7,40(d, J=8Hz, trocado com D2O,1H), 4,85(s amplo, 1H) , 2,31-2,25(m,1H), 1,87-1,82 (m,1H), 1,68(s amplo, 2H),1,47(s amplo,1H), 1,29-1,16(m,5H) , 0,89-0,81(m,1H).

Nos dos Compostos	Célula Gripe, proteção para MDCK , ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influenza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA (Todos: EC50: uM)(Média (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1372	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12,33(s, 1H), 8,77(d, J=2Hz,1H), 8,27(d,J=2,4Hz,1H),8, 18(d, J=2Hz,1H), 8,13(d, J=4Hz,1H),7,65(d, J=8,4Hz, 1H),4,85-4,77(m,1H), 2,64-2, 60(m,1H),2,36-2,34(m,1H), 2,22-2,19(m,1H),1,97(s amplo, 1H),1,85-1,84(m,1H),1,72-0, 83 (m, 13H)
1373	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12,51 (s, trocado com D2O ,1H), 8,69 (s,1H), 8,32(d , J=2Hz,1H), 8,29(d, J=3,6Hz,1H), 8,23(s, 1H), 6,96(s, trocado com D2O, 1H), 3,03 (s, 2H), 2,47 (d, J=12,8Hz,2H), 1,75-1,74(m,2H), 1,51(s amplo,5H), 1,35-1,33(m ,1H).
1374	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12,33(s, 1H), 8,77(d, J=2Hz, 1H), 8,27(d, J=2,4Hz, 1H) , 8,18(d, J=3,2Hz,1H), 8,13(d, J=4Hz,1H), 7,65(d, J=8,4Hz, 1H), 4,83-4,79(m,1H), 2,64-2,19(m,3H), 1,97(s amplo,1H), 1,85-1,83(m,1H), 1,72(dd,J1=11,6,6, 4Hz,1H),1,28 (s,9H),1,1(d, J=7,3H)

Nos dos Compostos	Célula Gripe, proteção para MDCK , ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influenza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA (Todos: EC50: uM)(Média (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1375	B	C	360,4	3,82	H NMR (300,0 MHz, DMSO) d 12,53 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 2,7, 9,8 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,21 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,43 - 2,37 (m, 4H), 2,24 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 1,82 (t, J = 11,6 Hz, 2H) e -0,00 (s, H) PPM
1376	C	C			(400MHz, DMSO-d6): 12,32 (s, trocado com D2O, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,29- 8,11 (m, 3H), 6,64 (s, trocado com D2O, 1H), 2,25 -2,14 (m, 9H), 1,80-1,70 (m , 6H).
1377	C	C			(400MHz, DMSO-d6):12,35 (s amplo, 1H), 8,71(d,J=2,4Hz,1H).8,29(d,J=2,4Hz.1H) , 8,19-8,17(m,2H), 6,79(d,J=9,6Hz, parcialmente trocado com D2O,1H),5,01-4,99(m, 1H),1,82-1,79(m,3H), 1,66-1,27(m,6H), 0,88(s,9H).

Nos dos Compostos	Célula Gripe, proteção para MDCK , ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influenza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA (Todos: EC50: uM)(Média (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1378	A	A			400MHz, DMSO-d6): 12,32(s, 1H),,8,74(d,J=2Hz, 1H),8,28(d,J=2Hz, 1H), 8,18(d ,J=2,8Hz, 1H), 8,11(d,J=3,6Hz,1H),7,46(d,J=8,8Hz, 1H),4,19-4,16(m,1H), 1,99-1,91 (m,2H), 1,78-1,48(m,5H), 1,15-1,07(m,2H), 0,91(d,J=6,8Hz,3H), 0,88(d,J=7,2Hz,3H) , 0,71(d,J=6,8Hz,3H).
1379	A	A	358,3	2,91	(400MHz, DMSO-d6): 12,33 (s amplo,1H), 8,76 (d, J=2Hz,1H), 8,28 (d,J=2Hz,1H) , 8,18 (d, J=2Hz,1H), 8,14 (d, J=3,6Hz,1H), 7,6 (d, J=5,6Hz,1H) 4,37-4,36 (br m, 1H), 3,16 (d, J=5,6Hz,1H), 2,69 (s amplo, 1H), 2,24 (s amplo, 1H), 1,99 (t, J=12,1H),1 .6-1,2(m, 8H)
1380	A	C	403,34	3,1	
1381	A	C	388,37	4,04	
1382	A	A	388,37	4,02	
1383		A	371,34	3,99	
1384		C	388,37	4,26	
1385	A	A	388,37	4,26	
1386	C	C	401,23	3,89	

Nos dos Compostos	Célula Gripe, proteção para MDCK , ATP (Todos: IC50: uM)(Média (Todos))	Célula Influenza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA (Todos: EC50: uM)(Média (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1387			424,54	3,53	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12,30 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,32 - 8,09 (m, J = 19,6, 9,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 - 6,59 (m, 2H), 4,57 - 4,33 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,21 - 2,77 (m, 4H), 2,29 - 2,11 (m, J = 14,7 Hz, 1H), 1,87 - 1,66 (m, J = 23,9, 12,0, 5,7 Hz, 1H).

Tabela 5: Dados de IC_{50}, EC_{50}, NMR e LCMS de Compostos da FIG. 8

Nos	Célula Gripe, proteção para MDCK, ATP (IC50: IC50: uM)(Mean (All))	Célula Influenza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1400	B		361,44	3,7	1H NMR (DMSO-d6): 1,53 (3H, m), 1,81 (2H, m), 1,98 (1H, m), 2,90 (1H, m), 3,31 (1H, m), 3,43 (1H, m), 3,58 (2H, m), 7,85 (1H, s), 8,30 (2H, d), 8,36 (1H, s), 8,68 (1H, d), 8,84 (1H, s), 12,52 (1H, s)

Nos	Célula Gripe, proteção para MDCK, ATP (IC50: IC50: uM)(Mean (All))	Célula Influenza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1401	B		361,44	3,59	1H NMR (DMSO-d6): 1,34 (1H, m), 1,60 (1H, m), 1,92 (2H, m), 2,20 (1H, m), 2,78 (2H, m), 3,24 (3H, m), 3,54 (1H, m), 7,99 (1H, s), 8,23 (1H, m), 8,30 (2H, d), 8,60 (1H, d), 8,70 (1H, s), 12,45 (1H, s)
1402	D		361,44	3,57	1H NMR (DMSO-d6): 1,41 (2H, m), 1,92 (2H, m), 2,08 (1H, m), 2,83 (2H, m), 3,29 (2H, m), 3,44 (2H, m), 7,97 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,48 (1H, d), 8,71 (1H, s), 12,43 (1H, s)
1403	B		347,4	3,67	1H NMR (DMSO-d6): 1,94 (1H, m), 1,96 (2H, m), 2,14 (1H, m), 3,20 (2H, m), 3,71 (2H, m), 3,83 (1H, m), 7,89 (1H, s), 8,30 (4H, m), 8,69 (1H, s), 8,91 (1H, s), 12,58 (1H, s)
1404			347,4	3,54	1H NMR (DMSO-d6): 1,77 (1H, m), 2,12 (1H, m), 2,77 (1H, m), 3,00 (1H, m), 3,17 (1H, m), 3,34 (2H, m), 3,60 (2H, m), 7,98 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,31 (2H, m), 8,71 (3H, m), 12,53 (1H, s)

Nos	Célula Gripe, proteção para MDCK, ATP (IC50: IC50: uM)(Mean (All))	Célula Influenza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1405	D		394,45	5,28	1H NMR (DMSO-d6): 2,04 (4H, m), 2,84 (2H, m), 3,33 (1H, s), 5,61 (1H, m), 7,18 (3H, m), 7,27 (1H, d), 8,00 (1H, d), 8,21 (1H, t), 8,23 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,68 (1H, s), 12,34 (1H, s)
1406			333	3,54	1H NMR (CD3OD): 2,40-2,50 (2H, m), 2,6-2,7 (2H, m), 3,50-3,60 (3H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 5,2-5,3 (1H, m), 8,40 (1H, s), 8,50 (1H, m), 8,55 (1H, s), 8,75 (1H, s)
1407			347	3,5	1H NMR (DMSO-d6): 1,80-1,90 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m), 3,05-3,15 (2H, m), 3,4-3,5 (2H, m), 4,30-4,40 (1H, m), 7,65-7,70 (1H, m), 8,30-8,35 (2H, m), 8,40-8,50 (1H, s), 8,60-8,70 (1H, s), 8,75-8,80 (1H, m), 12,0 (1H, s)
1408	A		347,47	3,68	1H NMR (DMSO-d6): 1,66 (1H, m), 1,85 (1H, m), 1,98 (1H, m), 2,11 (1H, m), 2,90 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,47 (1H, m), 4,46 (1H, m), 7,57 (1H, d), 8,31 (3H, m), 8,66 (3H, m), 12,47 (1H, s)

Nos	Célula Gripe, proteção para MDCK, ATP (IC50: IC50: uM)(Mean (All))	Célula Influenza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1409	D		348,44	4,42	1H NMR (DMSO-d6): 1,67 (2H, m), 1,96 (2H, d), 3,49 (2H, t), 3,96 (2H, d), 4,30 (1H, m), 7,62 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,72 (1H, s),12,36 (1H, s)
1410	A		360,46	5,39	1H NMR (DMSO-d6): 1,17 (5H, m), 1,70 (6H, m), 2,67 (2H, d), 8,27 (1H, s), 8,42 (2H, s), 8,72 (1H, s), 12,57 (1H, s)
1411			374,5	5,47	1H NMR (DMSO-d6): 1,15 (8H, m), 1,28 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,84 (2H, m), 4,23 (1H, m), 7,43 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,73 (1H, s),12,32 (1H, s)
1412	A		346,43	5,25	1H NMR (DMSO-d6): 0,85 (1H, m), 1,48 (4H, m), 1,68 (1H, d), 1,81 (2H, m), 2,04 (2H, m), 4,03 (1H, m), 7,49 (1H, d), 8,13 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,73 (1H, s), 12,21 (1H, s)
1413			362	4,5	(d6-DMSO, 400MHz) 1,23 - 1,33 (2H, m), 1,72 (2H, d), 1,99 - 2,04 (1H, m), 3,27 (2H, t), 3,41 (2H, t), 3,85 - 3,89 (2H, m), 7,80 (1H, t), 8,14 (1H, d), 8,21 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,74 (1H, d), 12,35 (1H, s amplo)

Nos	Célula Gripe, proteção para MDCK, ATP (IC50: IC50: uM)(Mean (All))	Célula Influenza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1414			375	3,95	(d6-DMSO, 400MHz) 1,14 - 1,24 (2H, m), 1,75 - 1,80 (5H, m), 2,11 (3H, s), 2,75 (2H, d), 3,40 (2H, t), 7,80 (1H, t), 8,13 (1H, d), 8,20 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,73 (1H, d), 12,35 (1H, s)
1415	D		348	3,27	(d6-DMSO, 400MHz) 1,66 - 1,74 (1H, m), 1,99 - 2,08 (1H, m), 2,67 - 2,74 (1H, m), 3,49 - 3,51 (2H, m), 3,58 - 3,67 (2H, m), 3,73 (1H, t), 3,79 - 3,84 (1H, m), 7,88 (1H, t), 8,16 (1H, d), 8,22 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,74 (1H, d), 12,36 (1H, s amplo)
1416	B		347,47	3,54	1H NMR (CDCl3 / MeOD): 0,83 (2H, m), 1,94 (1H, m), 2,32 (1H, m), 3,00 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,36 (2H, m), 3,46 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,87 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,68 (1H, s)
1417	D		333,51	5	1H NMR (DMSO-d6): 2,15 (1H, m), 2,30 (2H, m), 3,35 (2H, m), 3,58 (1H, m), 4,77 (1H, m), 7,87 (1H, s), 8,29 (3H, m), 8,81 (1H, s), 8,94 (2H, s amplo), 12,45 (1H, s)

Nos	Célula Gripe, proteção para MDCK, ATP (IC50: IC50: uM)(Mean (All))	Célula Influenza HA(-) 30 h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(Média (Todos))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1418	D		333,4	5	1H NMR (DMSO-d6): 2,17 (1H, m), 2,34 (1H, m), 3,34 (3H, m), 3,58 (1H, m), 4,79 (1H, m), 7,87 (1H, d), 8,27 (3H, m), 8,68 (1H, s), 8,81 (2H, s amplo), 12,45 (1H, s)
1419	B		403,48	3,18	1H NMR (DMSO-d6): 0,82 (2H, m), 1,11 (1H, m), 1,22 (1H, m), 1,85 (2H, t), 1,98 (3H, s), 2,07 (1H, s amplo), 3,00 (1H, t), 3,51 (1H, s), 3,83 (1H, m), 4,40 (1H, d), 8,40 (1H, s), 8,44 (1H, d), 8,65 (1H, s), 8,88 (1H, s), 9,20 (1H, s amplo), 12,91 (1H, s)

Ensaio In vivo

Para estudos de eficácia, camundongos Balb/c (4-5 semanas de idade) foram provocados com $5x10^3$ TCID50 em um volume total de 50 µl através de instilação intranasal (25 µl/narina) sob anestesia geral (Cetamine/Xilazine). Controles não-infetados foram provocados com meio de cultura de tecido (DMEM, volume total 50 µl). Para o estudo e profilaxia (FIGURA 1), a dose inicial de composto 514 (100 mg/kg) ou veículo apenas (Metilcelulose 0,5%/Tween 80 0,5%) foi administrada 2 horas antes da infecção através de gavagem oral (10 mL/kg) e continuou duas vezes por dia por 5 dias. Para o estudo de tratamento (FIGURA 2), o Composto 588 (200 mg/kg) ou veículo apenas (Metilcelulose 0,5%/Tween 80 0,5%) foi administrado através de gavagem oral 24 horas pós-infecção e continuou duas vezes por dia por 10 dias. Os animais foram monitorados quanto à sobrevivência por 21 dias e gráficos Kaplan Meier. Conforme mostrado nas Figuras 1 e 2, o Composto 514 e o Composto 588 proveram sobrevivência completa que foi estatistica-

mente significante dos controles tratados com veículo (P<0,0001).

Tabela 6. Modelo de Camundongo Terapêutico para Influenza (Dosagem @ 48 horas pós-infecção com 30 mg/kg de BID x 10 dias)

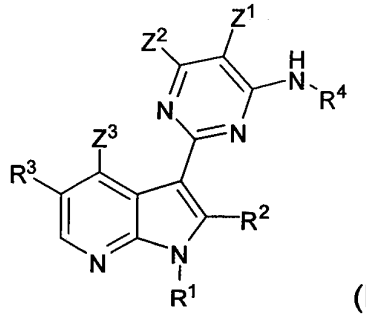
Compostos	Sobrevivência Percentual	Perda de Peso Percentual (Dia 8)
895	100	12,8
936	100	20,9
933	100	28,0
706	75	27,0
967	75	30,9
866	62,5	29,5
968	37,5	32,7

Todas as referências providas aqui são incorporadas em sua totalidade a título de referência. Conforme aqui usado, todas as abreviações, símbolos e convenções estão de acordo com aqueles usados na literatura científica contemporânea. Vide, por exemplo, Janet S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors*, 2a Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997.

Deve ser compreendido que embora a invenção tenha sido descrita em conjunto com a sua descrição detalhada, a descrição acima pretende ilustrar e não limitar o escopo da invenção, que é definido pelo escopo das reivindicações apensas. Outros aspectos, vantagens e modificações estão dentro do escopo das reivindicações que seguem.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto representado pela fórmula estrutural que segue (IA):



(IA),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para preparação de uma composição farmacêutica para uso na inibição da replicação de influenza em uma amostra biológica ou paciente, em que:

Z^1 é -R*, -F, -Cl, -CN, -OR*, $-CO_2R^*$, $-NO_2$ ou $-CON(R^*)_2$;

Z^2 é -R*, -OR*, $-CO_2R^*$, $-NR^*_2$, ou $-CON(R^*)_2$;

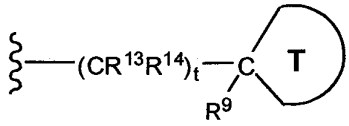
Z^3 é -H, -OH, halogênio, $-NH_2$; $-NH(C_1\text{-}C_4$ alquila); $-N(C_1\text{-}C_4$ alquila$)_2$, $-O(C_1\text{-}C_4$ alquila) ou $C_1\text{-}C_6$ alquila que é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e $-O(C_1\text{-}C_4$ alquila);

R^1 é -H ou $C_1\text{-}C_6$ alquila;

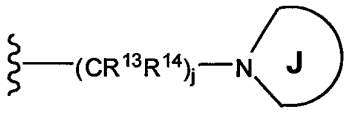
R^2 é -H; -F; $-NH_2$; $-NH(C_1\text{-}C_4$ alquila); $-N(C_1\text{-}C_4$ alquila$)_2$; -C=N-OH; ciclopropila que é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, $-OCH_3$ e $-CH_3$; ou $C_1\text{-}C_4$ alquila que é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e $-O(C_1\text{-}C_4$ alquila); e

R^3 é -H, -Cl, -F, -OH, $-O(C_1\text{-}C_4$ alquila), $-NH_2$, $-NH(C_1\text{-}C_4$ alquila), $-N(C_1\text{-}C_4$ alquila$)_2$, -Br, -CN ou $C_1\text{-}C_4$ alifático que é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1\text{-}C_4$ alquila), $-N(C_1\text{-}C_4$ alquila$)_2$, $-OCO(C_1\text{-}C_4$ alquila), $-CO(C_1\text{-}C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1\text{-}C_4$ alquila) e $C_1\text{-}C_4$ alcóxi;

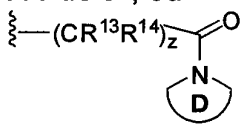
R^4 é:

i) 

onde o anel T é carbociclo não-aromático C3-C10 opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^A ou heterociclo não-aromático de 3-10 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^B ou o anel T e R^9 formam opcionalmente um carbociclo de C5-C10 membros não-aromático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^A ou heterociclo não-aromático de 5-10 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^B ;

ii) 

onde o anel J é heterociclo não-aromático de 3-10 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^B; ou

iii) 

onde o anel D é um heterociclo não-aromático de 4-10 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1}; e

cada um de J^A e J^B é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, -NCO e Q^1-R^5; ou opcionalmente dois J^A e dois J^B, respectivamente, junto com o(s) átomo(s) ao(s) qual(is) eles estão ligados, formam independentemente um anel de 4-8 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1};

Q^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2$-, $-SO_2NR'$-, $-NRSO_2$- ou $-NRSO_2NR'$-, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O$-, $-P(O)_2O$-, $-CO_2SO_2$- ou $-(CR^6R^7)_p$-Y^1-;

Y^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, $-CO_2$-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2$-, -

OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2NR'-, -NRSO_2-, -NRSO_2NR'-, -P(O)(OR)O-, -OP(O)(OR^a)O-, -P(O)$_2$O- ou -CO_2SO_2-;

R^5 é: i) -H; ii) um grupo C1-C6 alifático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iii) carbociclo não-aromático C3-C10 ou um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, cada um opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; ou iv) um heterociclo não-aromático de 4-10 membros, ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, cada um opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{D1}; ou

R^5, junto com Q^1, forma opcionalmente um anel nao-aromático, de 4-8 membros, opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; e

R^6 e R^7 são cada um independentemente -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi ou opcionalmente R^6 e R^7, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropano opcionalmente substituído com um ou mais casos de metila;

R^9 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_2-C_6 alcoxialquila, C_1-C_6 aminoalquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_1-C_6 carboxialquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H, halogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

opcionalmente, R^{13} e R^{14}, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropano opcionalmente substituído com um ou mais casos de metila;

R e R' são cada um independentemente -H ou C_1-C_6 alquila op-

cionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi; ou opcionalmente R', junto com R^5 e o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, forma um heterociclo não-aromático de 5-7 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1};

R^* é independentemente: i) -H; ii) um grupo C1-C6 alquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, carbociclo C3-C8 não-aromático, heterociclo não-aromático de 5-6 membros, fenila, heteroarila de 5-6 membros, -O(C_1-C_6 alquila), e -C(O)(C_1-C_6-alquila); onde cada um dos ditos grupos alquila em -O(C_1-C_6 alquila) e -C(O)(C_1-C_6-alquila) é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e onde cada um dos ditos carbociclo, heterociclo, fenila e heteroarila é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; ou iii) um carbociclo não-aromático C3-C8 ou um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, cada um deles é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; e

cada um de J^{C1} e J^{D1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(=NR)R^c$, $-C(=NR)NR^bR^c$, $-NRC(=NR)NR^bR^c$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$, $-NRSO_2NR^cR^b$, $-P(O)(OR^a)_2$, $-OP(O)(OR^a)_2$, $-P(O)_2OR^a$ e $-CO_2SO_2R^b$ ou, opcionalmente, dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com o(s) átomo(s) ao(s) qual(ais) eles estão ligados, formam independentemente um anel de 4-8 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1};

cada J^{E1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, amido, C_1-C_6 alquila, -O(C_1-C_6 alquila) e -C(O)(C_1-C_6-alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e

R^a é independentemente: i) um grupo C1-C6 alifático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, amido, -O(C_1-C_6 alquila), -C(O)(C_1-C_6-alquila), carbociclo C3-C8 não-aromático, heterociclo não-aromático de 4-8 membros, grupo heteroarila de 5-10 membros, e grupo arila carbocíclico de 6-10 membros; onde cada um dos ditos grupos alquila para os substituintes do grupo C1-C6 alifático representados por R^a é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e onde cada um dos ditos grupos carbociclo, heterociclo, heteroarila e carbocíclico para os substituintes do grupo C1-C6 alifático representados por R^a é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{E1};

ii) um carbociclo não-aromático C3-C8, ou um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, cada um deles é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; ou

iii) uma heteroarila de 5-10 membros, ou grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, cada um deles é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; e

R^b e R^c são cada um independentemente R^a ou -H; ou opcionalmente, R^b e R^c, junto com o átomo(s) de nitrogênio ao(s) qual(ais) eles estão ligados formam, cada um independentemente, um heterociclo não-

aromático de 5-7 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1};

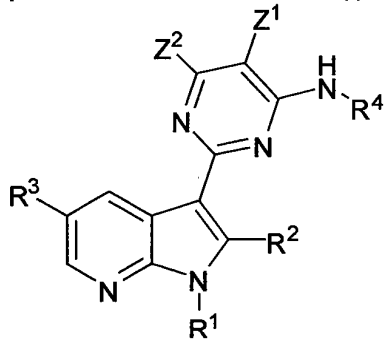
p é independentemente 1, 2, 3 ou 4;

t é 0, 1 ou 2;

j é 1 ou 2; e

z é 1 ou 2.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é representado pela Fórmula Estrutural (I):



(I),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que

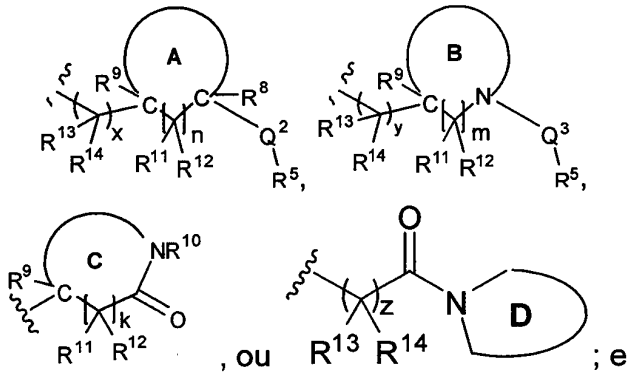
R^1 é -H.

R^2 é -H, -F, $-CH_3$, $-CH_2OH$ ou $-NH_2$; e

R^3 é -H, -Cl, -F, -Br, -CN, $-CF_3$, $-O(C_1\text{-}C_4$ alquila), -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1\text{-}C_4$ alquila) ou $-N(C_1\text{-}C_4$ alquila$)_2$.

3. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^2 é –H ou $-CH_3$.

4. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^4 é:



; e

onde:

o anel A é carbociclo não-aromático C3-C10 opcionalmente

substituído mais com um ou mais casos de J^A ou heterociclo não-aromático de 3-10 membros opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^B;

os anéis B e C são cada um independentemente um heterociclo não-aromático de 4-10 membros opcionalmente e independentemente substituído mais com um ou mais casos de J^B;

o anel D é um heterociclo não-aromático de 4-10 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1}; ou

o anel A e R^8 formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros, não-aromático, ou o anel A e R^9 formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros, não-aromático, ou o anel A e R^{11} formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros, não-aromático, onde cada carbociclo é opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A, e onde cada heterociclo é opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^B,

Q^2 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$ ou $-NRSO_2NR'-$, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$;

Q^3 é independentemente uma ligação, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, $-CO_2-$, -C(O)NR'-, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, -C(O)NRC(O)O- ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$,

opcionalmente, cada Q^2 e Q^3, junto com R^5, forma independentemente um anel de 5-7 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1};

R^8 e R^9 são cada um independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_2-C_6 alcoxialquila, C_1-C_6 aminoalquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_1-C_6 carboxialquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi ou C_2-C_6 alcoxialcóxi; ou R^8, junto com Q^2 e R^5, formam

opcionalmente e independentemente um anel não-aromático, de 5-7 membros, opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1};

R^{10} é independentemente -H ou um grupo C1-C6 alquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi, C_2-C_6 alcoxialcóxi, carbociclo C3-C8 não-aromático, fenila, ou um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, e um grupo heteroarila de 5-6 membros, onde cada um dos ditos grupos carbociclo, fenila, heterociclo e heteroarila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_2-C_6 alcoxialquila, C_1-C_6 aminoalquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

R^{11}, R^{12}, R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H, halogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

opcionalmente, R^{13} e R^{14}, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropano opcionalmente substituído com um ou mais casos de metila;

n, m e k são cada um independentemente 0, 1 ou 2;

x e y são cada um independentemente 0, 1 ou 2; e

z é 1 ou 2.

5. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que:

Z^1 é -H, -F, -Cl, -CF_3, -CH_3 ou -CN;

Z^2 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e -O(C_1-C_4 alquila);

Z^3 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e -O(C_1-C_4 alquila);

R^2 é -H;

R^3 é independentemente -H, -Cl ou -F;

R^6 e R^7 são cada um independentemente -H ou $-CH_3$ ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano;

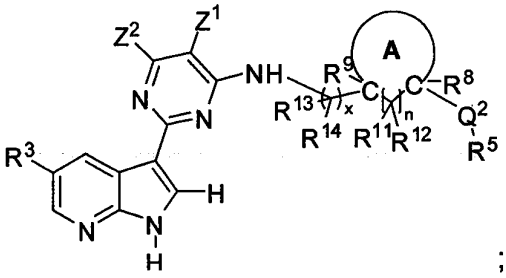
cada R^8 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$;

cada R^9 é independentemente -H ou $-CH_3$;

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente -H ou $-CH_3$; e

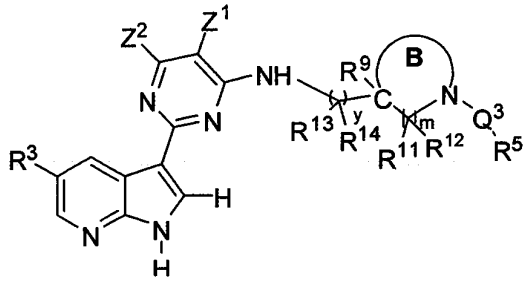
R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H ou $-CH_3$ ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano.

6. Uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o composto é representado por qualquer uma das Fórmulas Estruturais (II), (III), (IV) e (V):

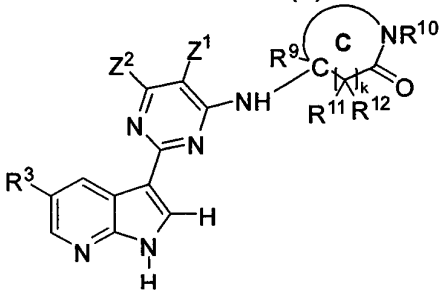


;

(II)

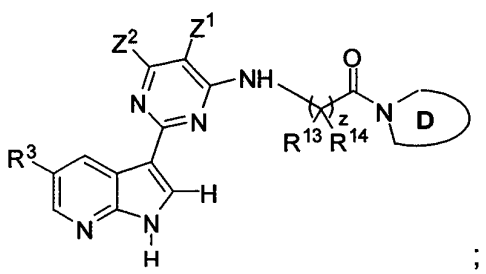


(III)



e

(IV)



;

(V)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R^3 é independentemente -H, -Cl, ou F;

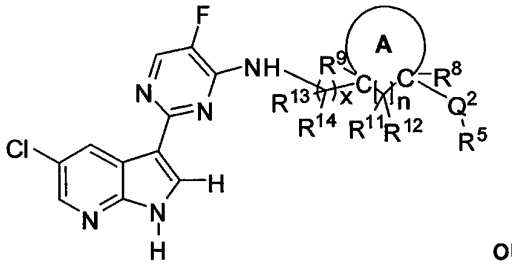
cada R e R' é independentemente -H ou C_1-C_6 alquila;

o anel A é um carbociclo não-aromático C4-C7 opcionalmente substituído;

os anéis B e C são cada um independentemente um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído;

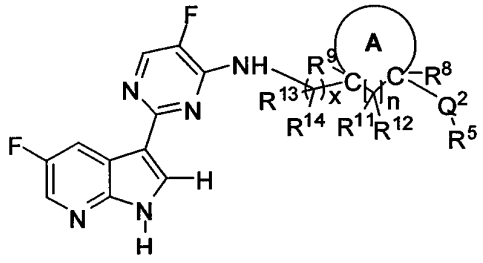
o anel D é um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído.

7. Uso de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela Fórmula Estrutura (XIA) ou (XIB) que segue:



(XIA),

ou



(XIB),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

o anel A é um anel de 5-7 membros opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -O(C_1-C_6 alquila), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alquila), -C(O)N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_6-alquila), -OC(O)(C_1-C_6 alquila), -NHC(O)(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)C(O)(C_1-C_6 alquila) e -CO_2R^b; onde cada um dos ditos grupos alquila e alquenila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi;

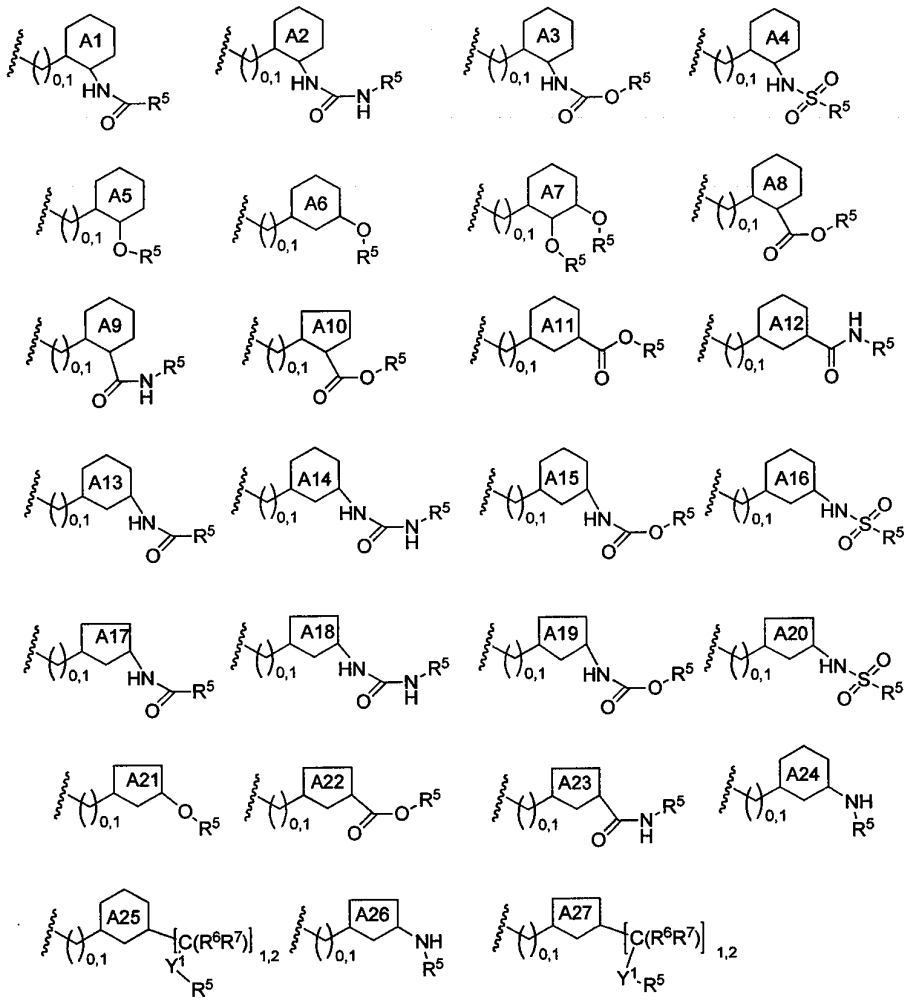
x é 0 ou 1; e n é 0 ou 1;

Q^2 é -O-, -NH-, -$N(CH_3)$-, -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NH-, -$C(O)N(CH_3)$-, -$NHC(O)$-, -$N(CH_3)C(O)$-, -$NHC(O)NR'$-, -$N(CH_3)C(O)NR'$- -$NHCO_2$-, -$N(CH_3)CO_2$-, -$OC(O)NR'$-, -$NHSO_2$-, -$N(CH_3)SO_2$-, -SO_2NR'- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-;

R^5 é independentemente i) -H; ii) um grupo C1-C6 alifático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iii) um carbociclo C3-C8 não-aromático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iv) um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; v) ou um heterociclo não-aromático de 4-8 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1} ou vi) um anel heteroarila de 5-6 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1}; e

cada um de J^{C1} e J^{D1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, R^a, -OR^b, -SR^b, -$S(O)R^a$, -SO_2R^a, -NHR^c, -$C(O)R^b$, -$C(O)OR^b$, -$OC(O)R^b$, -$NHC(O)R^b$, -$C(O)NHR^c$, -$NHC(O)NHR^c$, -$NHC(O)OR^b$, -$OCONHR^c$, -$NHC(O)NHC(O)OR^b$, -$N(CH_3)R^c$, -$N(CH_3)C(O)R^b$, -$C(O)N(CH_3)R^c$, -$N(CH_3)C(O)NHR^c$, -$N(CH_3)C(O)OR^b$, -$OCON(CH_3)R^c$, -$C(O)NHCO_2R^b$, -$C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, -$N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, -$NHSO_2R^b$, -SO_2NHR^b, -$SO_2N(CH_3)R^b$ e -$N(CH_3)SO_2R^b$.

8. Uso de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o grupo -$[C(R^{13}R^{14})]_x$-anelA-Q^2-R^5 é independentemente selecionado de:



onde cada um dos anéis A1-A27 é independentemente e opcionalmente mais substituído

cada um dos anéis A1-A27 é opcionalmente e independentemente mais substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ alquila), $-NH(C_1-C_2$ alquila$)_2$, C_1-C_2 alquila, C_1-C_2 haloalquila, C_1-C_2 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, C_1-C_2 alcóxi, C_1-C_2 hidroxialcóxi, C_1-C_2 haloalcóxi, C_2-C_4 alcoxialcóxi, $-CO_2H$ e $-CO_2(C_1-C_4$ alquila);

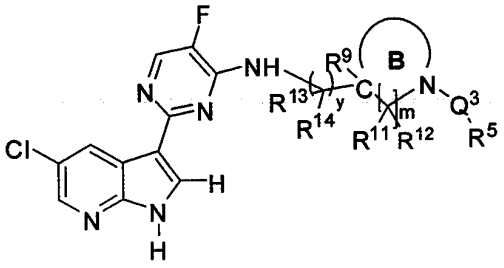
R^5 é: i) -H; ii) um grupo C1-C6 alquila opcionalmente substituído; iii) um carbociclo não-aromático C3-C7, opcionalmente substituído; ou iv) um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído;

onde cada um dos ditos grupos alquila representado por R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente

selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila), C_1-C_4 alcóxi; um carbociclo não-aromático C3-C7, opcionalmente substituído, e um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído; e

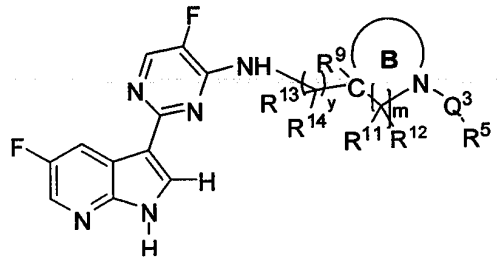
onde cada um dos ditos carbociclos e heterociclos representados por R5 e referidos para os substituintes do grupo C1-C6 alquila representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-O(C_1-C_4$ alquila), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ alquila), $-OC(O)(C_1-C_4$ alquila), $-C(O)O(C_1-C_4$ alquila) e $-CO_2H$, cada um dos ditos grupos alquila sendo opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

9. Uso de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela Fórmula Estrutural (XIIA) ou (XIIB) que segue:



(XIIA)

ou



(XIIB),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

o anel B é opcionalmente mais substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquila)$_2$, $-O(C_1-C_6$ alquila), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ alquila), $-C(O)N(C_1-C_6$ alquila)$_2$, $-C(O)(C_1-C_6$-alquila), $-OC(O)(C_1-C_6$ alquila),

-NHC(O)(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)C(O)(C_1-C_6 alquila), e -CO_2R^b; onde cada um dos ditos grupos alquila e alquenila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi;

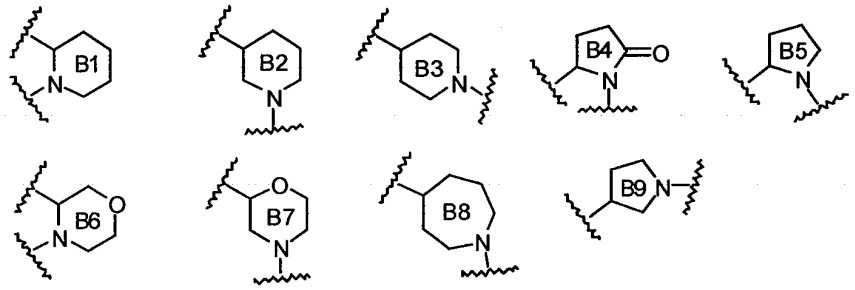
y é 0 ou 1;

Q^3 é independentemente -C(O)-, -CO_2-, -C(O)NH-, -C(O)N(CH_3)-, -C(O)NHC(O)O-, -C(O)N(CH_3)C(O)O-, -SO_2-, -SO_2NH-, -SO_2N(CH_3)- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-; e

R^5 é independentemente i) -H; ii) um grupo C_1-C_6-alifático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iii) um carbociclo C3-C8 não-aromático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iv) um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; v) ou um heterociclo não-aromático de 4-8 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1} ou vi) um anel heteroarila de 5-6 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1}; e

cada um de J^{C1} e J^{D1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, R^a, -OR^b, -SR^b, -S(O)R^a, -SO_2R^a, -NHR^c, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -OC(O)R^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^c, -NHC(O)NHR^c,
-NHC(O)OR^b, -OCONHR^c, -NHC(O)NHC(O)OR^b, -N(CH_3)R^c, -N(CH_3)C(O)R^b, -C(O)N(CH_3)R^c, -N(CH_3)C(O)NHR^c, -N(CH_3)C(O)OR^b, -OCON(CH_3)R^c, -C(O)$NHCO_2R^b$, -C(O)N(CH_3)CO_2R^b, -N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b, -$NHSO_2R^b$, -SO_2NHR^b, -SO_2N(CH_3)R^b e -N(CH_3)SO_2R^b.

10. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o anel B é independentemente selecionado de uma das estruturas mostradas abaixo:



onde cada um dos anéis B1-B9 é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ alquila), $-NH(C_1-C_2$ alquila$)_2$, C_1-C_2 alquila, C_1-C_2 haloalquila, C_1-C_2 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, C_1-C_2 alcóxi, C_1-C_2 hidroxialcóxi, C_1-C_2 haloalcóxi, C_2-C_4 alcoxialcóxi, $-CO_2H$ e $-CO_2(C_1-C_4$ alquila); e

R^5 é independentemente:

i) -H;

ii) um grupo C1-C6 alifático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-O(C_1-C_4$ alquila), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ alquila), $-OC(O)(C_1-C_4$ alquila), $-C(O)O(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, carbociclo C3-C8 não-aromático, heterociclo não-aromático de 4-8 membros, fenila e heteroarila de 5-6 membros;

iii) um carbociclo C_3-C_7 não-aromático, um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, um grupo fenila ou um anel heteroarila de 5-6 membros, cada um deles é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-O(C_1-C_4$ alquila),

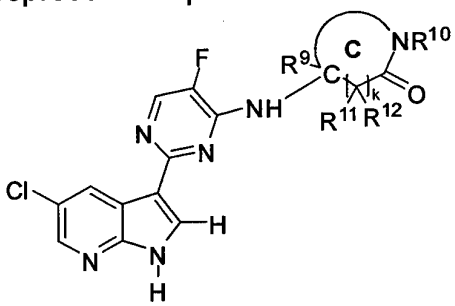
$-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ alquila), $-OC(O)(C_1-C_4$ alquila), $-C(O)O(C_1-C_4$ alquila) e $-CO_2H$;

onde cada um dos ditos grupos alquila para os substituintes de R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$,

-OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e

onde cada um dos ditos carbociclo, fenila, heterociclo e heteroarila para os substituintes do grupo alifático C_1-C_6 representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

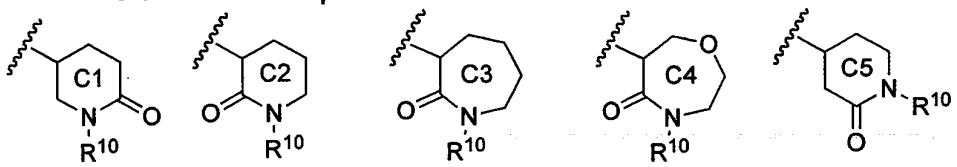
11. Uso de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela fórmula estrutural (XIII) que segue:



(XIII),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

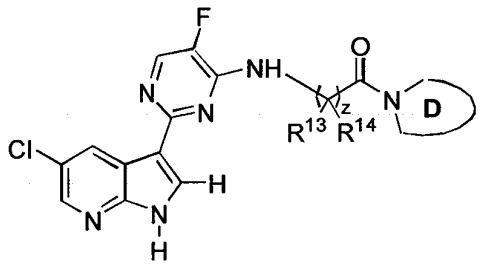
o anel C é independentemente selecionado de



onde cada um dos anéis C1-C5 é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_2 alquila), -NH(C_1-C_2 alquila)$_2$, C_1-C_2 alquila, C_1-C_2 haloalquila, C_1-C_2 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, C_1-C_2 alcóxi, C_1-C_2 hidroxialcóxi, C_1-C_2 haloalcóxi, C_2-C_4 alcoxialcóxi, -CO_2H e -CO_2(C_1-C_4 alquila); e

R^{10} é -H ou C_1-C_6-alquila.

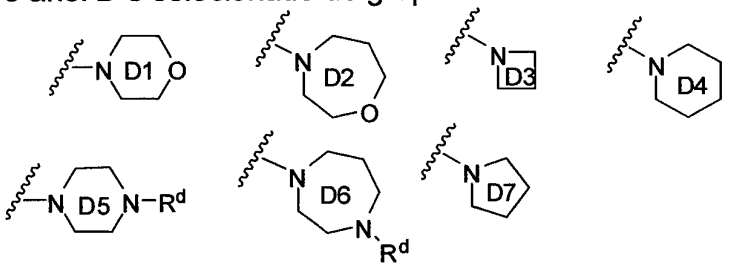
12. Uso de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela Fórmula Estrutural (XIV) que segue:



(XIV),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

o anel D é selecionado do grupo consistindo em



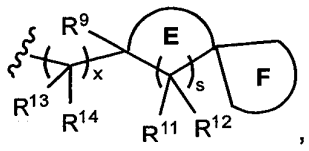
;

cada um dos anéis D1-D7 é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -CO_2H e -CO_2(C_1-C_4 alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi;

cada R^d é independentemente -H, C_1-C_6 alquila ou -C(O)(C_1-C_6 alquila), onde cada uma das ditas porções alquila é opcionalmente e independentemente substituída com um ou mais grupos selecionados de halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e

z é 1.

13. Uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R^4 é:



onde:

o anel E é um carbociclo não-aromático C_4-C_{10} opcionalmente mais substituído com um ou mais casos de J^A;

o anel F é um heterociclo não-aromático de 4-8 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1};

R^9 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_2-C_6 alcoxialquila, C_1-C_6 aminoalquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_1-C_6 carboxialquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi ou C_2-C_6 alcoxialcóxi;

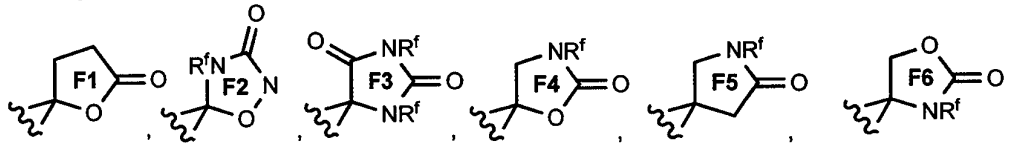
R^{11}, R^{12}, R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H, halogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

opcionalmente, R^{13} e R^{14}, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropano, opcionalmente substituído com um ou mais casos de metila;

s é 0, 1 ou 2; e

x é 0, 1 ou 2.

14. Uso de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o anel F é selecionado de qualquer um dos anéis F1-F6:



cada um dos anéis F1-F6 é opcionalmente e independentemente substituído; e

cada R^f é independentemente -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente e independentemente substituída com um ou mais substituintes independen-

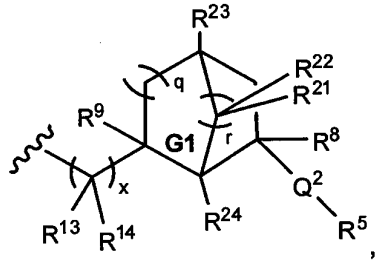
temente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

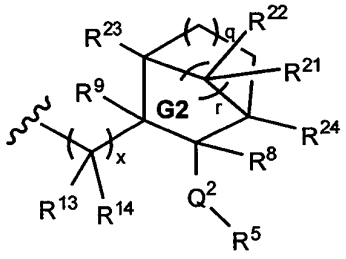
cada um dos anéis F1-F6 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alcóxi e C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidóxi e -O(C_1-C_4 alquila);

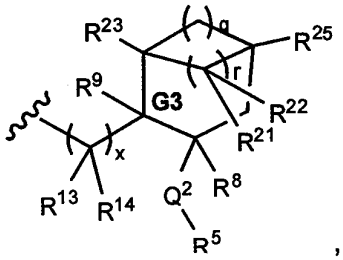
R^9 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$; e

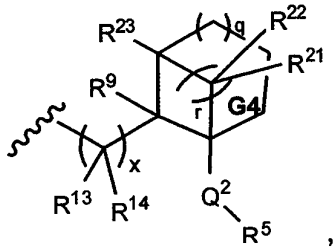
o anel E é um carbociclo não-aromático C_4-C_8 opcionalmente mais substituído com um ou mais casos de J^A.

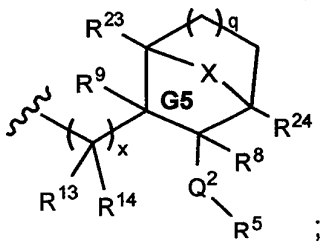
15. Uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R^4 é:



,


,


,


, ou


;

cada um dos anéis G1-G4 é independentemente um carbociclo em ponte não-aromático de 5-10 membros opcionalmente mais substituído com um ou mais casos de J^A e o anel G5 é um heterociclo em ponte não-aromático de 5-10 membros opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^B;

X é -O-, -S-, ou -NR^9-;

R^8 e R^9 são cada um independentemente -H, halogênio, ciano,

hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_2-C_6 alcoxialquila, C_1-C_6 aminoalquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_1-C_6 carboxialquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi ou C_2-C_6 alcoxialcóxi;

R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H, halogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

opcionalmente, R^{13} e R^{14}, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropano, opcionalmente substituído com um ou mais casos de metila;

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} e R^{25} são cada um independentemente -H, halogênio, -OH, C_1-C_6 alcóxi ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

R^g é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

cada um de J^A e J^B é selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila), C_1-C_4 alcóxi e C_1-C_4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e $-O(C_1$-C_4 alquila);

q é 0, 1 ou 2;

x é 0, 1 ou 2; e

r é 1 ou 2.

16. Uso de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que:

Q^2 é independentemente -O- ou $-CO_2-$,

Z^1 é -H, -F ou -Cl;

Z^2 é -H;

Z^3 é -H;

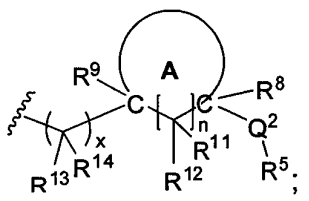
R^5 é independentemente: i) -H ou ii) um grupo C_1-C_6-alquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-O(C_1$-C_4 alquila), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila$)_2$, $-C(O)(C_1$-C_4 alquila), $-OC(O)(C_1$-C_4 alquila), $-C(O)O(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, Carbociclo C3-C8 não-aromático, heterociclo não-aromático de 4-8 membros, fenila e heteroarila de 5-6 membros;

onde cada um dos ditos grupos alquila referidos nos substituintes do grupo C1-C6 alquila representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e

onde cada um dos ditos carbociclo, fenila, heterociclo e heteroarila referidos nos substituintes do grupo C1-C6 alquila representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila$)_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

17. Uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que:

R^4 é:



o anel A é um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros, não-aromático ou o anel A e R^8 formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros ou o anel A e R^9 formam opcionalmente um anel carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros não-aromático ou o anel A e R^{11} formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros, não-aromático, onde cada um dos ditos carbociclos é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^A e onde cada carbociclo é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^B;

Z^1 é -H, -F ou -Cl;

Q^2 é independentemente -O-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$;

Y^1 é -O-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-,-NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$ ou $-CO_2SO_2-$;

R^5 é: i) -H; ii) um grupo C1-C6 alquila opcionalmente substituído; iii) um carbociclo não-aromático C3-C7, opcionalmente substituído; iv) um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído; v) um grupo fenila opcionalmente substituído; vi) uma heteroarila opcionalmente substituída de anel de 5-6 membros; ou, opcionalmente, junto com R e o átomo de nitrogênio ao qual ele está ligado, forma um heterociclo não-aromático opcionalmente substituído, de 5-7 membros; e

o dito grupo alquila representado por R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila), C_1-C_4 alcóxi, $-NRCO(C_1-C_4$ alquila), $-CONR(C_1-C_4$ alquila), $-NRCO_2(C_1-C_4$ alquila), um carbociclo não-aromático C_3-C_7 opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, um heterociclo não-aromático de 4-7 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; e uma fenila opcionalmente substituída com um ou mais casos de J^{E1};

onde cada um dos ditos carbociclo, heterociclo, fenila e heteroarila representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -OC(O)(C_1-C_4 alquila), -C(O)O(C_1-C_4 alquila) e $-CO_2H$, onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi;

cada um de R^8 e R^9 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$;

R^{11}, R^{12}, R^{13}e R^{14} são cada um independentemente -H, halogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, e C_1-C_6 alcóxi; e

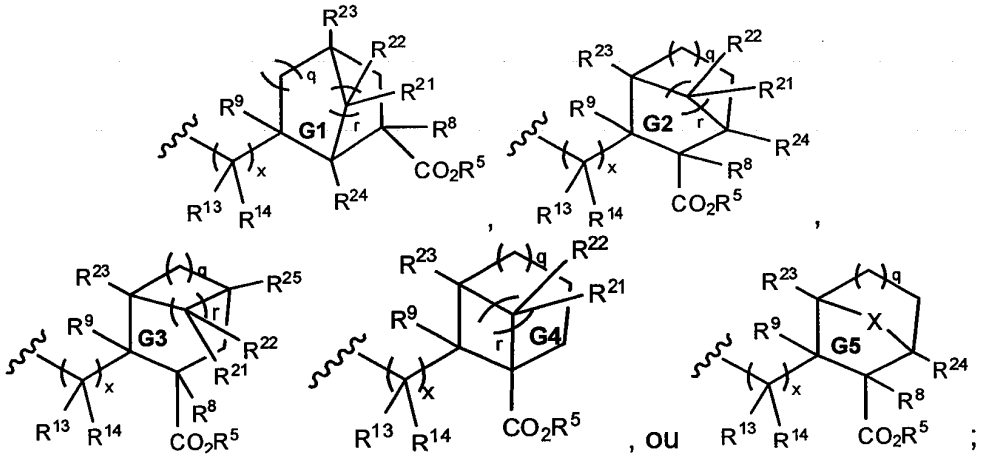
cada um de J^A e J^B é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_6 alquila, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -O(C_1-C_6 alquila), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C_1-C_6 alquila), -C(O)N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_6-alquila), -OC(O)(C_1-C_6 alquila), -NHC(O)(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)C(O)(C_1-C_6 alquila), e $-CO_2R^b$; onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e

n é 0 ou 1;

x é 0 ou 1.

18. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que:

R^4 é:



cada um dos anéis G1-G4 é independentemente um carbociclo em ponte não-aromático de 5-10 membros opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A e o anel G5 é um heterociclo em ponte não-aromático de 5-10 membros opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^B;

X é -O-;

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} e R^{25} são cada um independentemente -H, halogênio, -OH, C_1-C_6 alcóxi ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_6 alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-alquila), $-OC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-NHC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$C(O)(C_1$-C_6 alquila);

R^9 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

R^2 é -H;

R^3 é -H, -F ou -Cl;

Z^1 é -H, -F ou -Cl;

Z^2 é -H;

Z^3 é -H;

R^5 é -H, uma C1-C6 alquila opcionalmente substituída ou fenila opcionalmente substituída;

cada R^8 é independentemente -H, halogênio, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila ou -O(C_1-C_4 alquila);

cada um de R^9, R^{13} e R^{14} é independentemente -H ou C_1-C_4 alquila;

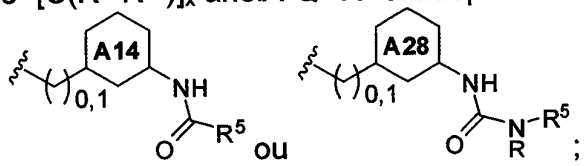
R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} e R^{25} são cada um independentemente -H, halogênio, -OH, C_1-C_6 alcóxi, ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, C_1-C_6 alquila e -O(C_1-C_6 alquila); e

cada um dos anéis G1-G5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -O(C_1-C_6 alquila), C_1-C_4 alquila que é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi e C_1-C_4 alcóxi;

q é 0, 1 ou 2; e

r é 1 ou 2.

19. Uso de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o grupo -[C($R^{13}R^{14}$)]$_x$-anelA-Q^2-R^5 é independentemente:

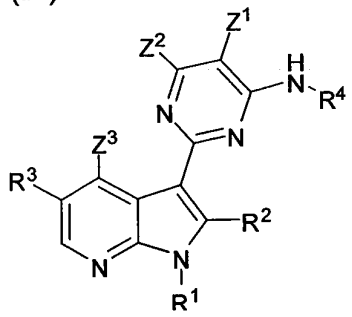


cada um dos anéis A14 e A28 é opcionalmente e independentemente mais substituído; e

R^5 é um grupo C1-C6 alquila opcionalmente substituído; um carbociclo não-aromático C3-C7, opcionalmente substituído; ou um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído; ou opcionalmente, junto com R e o átomo de nitrogênio ao qual ele está ligado, forma um heterociclo não-aromático opcionalmente substituído, de 5-7 membros.

20. Composto, caracterizado pelo fato de que é representado

pela Fórmula Estrutural (IA):



(IA),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

Z^1 é -R*, -F, -Cl, -CN, -OR*, $-CO_2R^*$, $-NO_2$ ou $-CON(R^*)_2$;

Z^2 é -R*, -OR*, $-CO_2R^*$, $-NR^*_2$ ou $-CON(R^*)_2$;

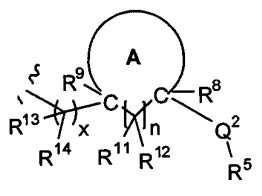
Z^3 é -H, -OH, halogênio, $-NH_2$; $-NH(C_1\text{-}C_4$ alquila); $-N(C_1\text{-}C_4$ alquila$)_2$, $-O(C_1\text{-}C_4$ alquila) ou $C_1\text{-}C_6$ alquila que é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e $-O(C_1\text{-}C_4$ alquila);

R^1 é -H, $C_1\text{-}C_6$ alquila, $-S(O)_2$-R" ou -C(O)OR";

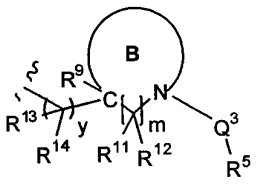
R^2 é -H; -F; $-NH_2$; $-NH(C_1\text{-}C_4$ alquila); $-N(C_1\text{-}C_4$ alquila$)_2$; -C=N-OH; ciclopropila que é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, $-OCH_3$ e $-CH_3$; ou $C_1\text{-}C_4$ alquila que é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e $-O(C_1\text{-}C_4$ alquila); e

R^3 é -H, -Cl, -F, -Br, -OH, $-O(C_1\text{-}C_4$ alquila), $-NH_2$, $-NH(C_1\text{-}C_4$ alquila), $-N(C_1\text{-}C_4$ alquila$)_2$, -CN ou $C_1\text{-}C_4$ alifático que é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1\text{-}C_4$ alquila), $-N(C_1\text{-}C_4$ alquila$)_2$, $-OCO(C_1\text{-}C_4$ alquila), $-CO(C_1\text{-}C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1\text{-}C_4$ alquila) e $C_1\text{-}C_4$ alcóxi;

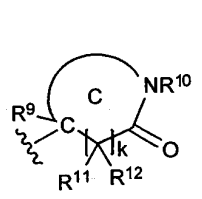
R^4 é:



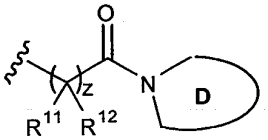
,



,



ou



;

onde:

o anel A é carbociclo não-aromático C3-C10 opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A ou heterociclo não-aromático de 3-10 membros opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^B;

os anéis B e C são cada um independentemente um heterociclo não-aromático, de 4-10 membros, opcionalmente e independentemente substituído mais com um ou mais casos de J^B;

o anel D é um heterociclo não-aromático, de 4-10 membros, opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1};

o anel A e R^8 formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros, não-aromático, ou o anel A e R^9 formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros, não-aromático ou o anel A e R^{11} formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo em ponte de 5-10 membros, não-aromático, onde cada carbociclo é opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A e onde cada heteroociclo é opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^B;

cada um de J^A e J^B é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, -NCO, e Q^1-R^5; ou opcionalmente dois J^A e dois J^B, respectivamente, junto com o(s) átomo(s)s ao(s) qual(ais) eles estão ligados, formam independentemente um anel de 4-8 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1};

Q^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2-$□ $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$ ou $-NRSO_2NR'-$, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$;

Q^2 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$□ $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$; e

Q^3 é independentemente uma ligação, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, $-CO_2-$, -C(O)NR-, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, -C(O)NRC(O)O- ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$,

cada Y^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -C(=NR)NR-, -NRC(=NR)NR-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-NRSO_2NR-$, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$ ou $-CO_2SO_2-$;

R^5 é: i) -H; ii) um grupo C1-C6 alifático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iii) carbociclo não-aromático C3-C10, ou um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, cada um opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; ou iv) um heterociclo não-aromático de 4-10 membros, ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, cada um opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{D1}; ou

R^5, junto com cada um de Q^1, Q^2 e Q^3, opcionalmente e independentemente forma um anel não-aromático, 4-8 membros, opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; e

R^6 e R^7 são cada um independentemente -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi ou, opcionalmente, R^6 e R^7, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropano opcionalmente substituído com um ou mais casos de metila;

R^8 e R^9 são cada um independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila,

C_2-C_6 alcoxialquila, C_1-C_6 aminoalquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_1-C_6 carboxialquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi ou C_2-C_6 alcoxialcóxi; ou R^8, junto com Q^2 e R^5, opcionalmente e independentemente forma um anel não-aromático, de 5-7 membros, opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; ou

R^{10} é independentemente -H ou um grupo C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi, C_2-C_6 alcoxialcóxi, carbociclo C3-C8 não-aromático, fenila, heterociclo não-aromático de 4-8 membros, um grupo heteroarila de 5-6 membros, onde cada um dos ditos grupos carbociclo, fenila, heterociclo e heteroarila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_2-C_6 alcoxialquila, C_1-C_6 aminoalquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

R^{11}, R^{12}, R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H, halogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

opcionalmente, R^{13} e R^{14} junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel ciclopropano, opcionalmente substituído com um ou mais casos de metila;

R e R' são cada um independentemente -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi; ou opcionalmente R', junto com R^5 e o átomo de nitrogênio al qual eles estão ligados,

forma um heterociclo não-aromático de 5-7 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1};

R" é independentemente: i) uma C1-C6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidroxila, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquila$)_2$, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi; ou ii) um grupo C3-C6 carbocíclico, um grupo heteroarila de 5-6 membros, ou um grupo fenila, cada um opcionalmente e independentemente sendo substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, nitro, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ alquila), $-N(C_1-C_6$ alquila$)_2$, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_1-C_6-hidroxialquila, C_2-C_6-alcoxialquila, C_1-C_6-aminoalquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6-hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

R^* é independentemente: i) -H; ii) um grupo C1-C6 alquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, Carbociclo C3-C8 não-aromático, heterociclo não-aromático de 5-6 membros, fenila, heteroarila de 5-6 membros, $-O(C_1-C_6$ alquila) e $-C(O)(C_1-C_6$-alquila); onde cada um dos ditos grupos alquila em $-O(C_1-C_6$ alquila) e $-C(O)(C_1-C_6$-alquila) é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e onde cada um dos ditos carbociclo, heterociclo, fenila e heteroarila é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; ou iii) um carbociclo não-aromático C3-C8, ou ou um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, cada um deles é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; e

cada um de J^{C1} e J^{D1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(=NR)R^c$, $-C(=NR)NR^bR^c$, $-NRC(=NR)NR^bR^c$, $-C(O)OR^b$, -

$OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$,□$-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$, $-NRSO_2NR^cR^b$, $-P(O)(OR^a)_2$, $-OP(O)(OR^a)_2$, $-P(O)_2(OR^a)$, e $-CO_2SO_2R^b$ ou, opcionalmente, dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com o(s) átomo(s) ao(s) qual(ais) eles estão ligados, formam independentemente um anel de 4-8 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1};

cada J^{E1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, amido, C_1-C_6 alquila, $-O(C_1$-C_6 alquila) e $-C(O)(C_1$-C_6-alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e

cada R^a é independentemente: i) um grupo C1-C6 alifático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, amido, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)(C_1$-C_6-alquila), carbociclo C3-C8 não-aromático, heterociclo não-aromático de 4-8 membros, grupo heteroarila de 5-10 membros e grupo arila carbocíclico de 6-10 membros; onde cada um dos ditos grupos alquila para os substituintes do grupo C1-C6 alifático representados por R^a é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e onde cada um dos ditos grupos carbociclo, heterociclo, heteroarila e carbocíclico para os substituintes do grupo C1-C6 alifático representados por R^a é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{E1};

ii) um carbociclo não-aromático C3-C8, ou ou um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, cada um deles é opcionalmente e inde-

pendentemente substituído com um ou mais casos de J^{E1};

iii) uma heteroarila de 5-10 membros, ou grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, cada um deles é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; e

R^b e R^c são cada um independentemente R^a ou -H; ou opcionalmente, R^b e R^c, junto com o átomo(s) de nitrogênio ao(s) qual(ais) eles estão ligados, formam, cada um independentemente, um heterociclo não-aromático de 5-7 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1};

p é independentemente 1, 2, 3 ou 4;

n e m são cada um independentemente 0 ou 1 quando os anéis A e B são de 3-6 membros; ou n e m são cada um independentemente 0, 1 ou 2 quando os anéis A e B são de 7-10 membros; e

k é 0, 1 ou 2;

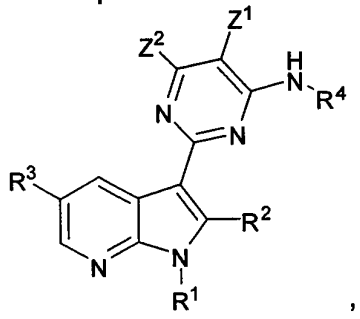
x e y são cada um independentemente 0, 1 ou 2;

z é 1 ou 2; e

contanto que se Y^1 for uma ligação, então R^5 não é nem H nem um grupo C_1-C_6 alifático; e

contanto que se cada Q^2 e Q^3 for independentemente uma ligação, então R^5 não é nem H nem um grupo C_1-C_6 alifático.

21. Composto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que é representado pela Fórmula Estrutural (I):



,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

R^1 é -H.

R^2 é -H, -F, $-CH_3$, $-CH_2OH$ ou $-NH_2$,

R^3 é -H, -Cl, -F, -Br, -CN, $-CF_3$, $-O(C_1$-C_4 alquila), -OH, $-NH_2$,

-NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$;

o anel A é um carbociclo ou heterociclo não-aromático C3-C8, o carbociclo e o heterociclo opcionalmente mais substituídos com um ou mais casos de J^A e J^B, respectivamente;

os anéis B e C são cada um independentemente um heterociclo não-aromático, de 4-8 membros e independentemente substituído mais com um ou mais casos de J^B;

o anel D é um heterociclo não-aromático, de 4-8 membros, opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1};

Q^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR'-, -S(O)-, -SO_2-□ -SO_2NR'-, -$NRSO_2$-□ ou -$NRSO_2$NR'- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-;

Q^2 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-□ -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)-, -$NRSO_2$NR- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-; e

Q^3 é independentemente uma ligação, -C(O)-, -C(=NR)-, -CO_2-, -C(O)NR-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -C(O)NRC(O)O- ou -$(CR^6R^7)_p$-Y^1-,

cada um de Q^2 e Q^3, junto com R^5, opcionalmente e independentemente forma um anel não-aromático, de 5-7 membros, opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1};

cada Y^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -CO_2-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -$NRCO_2$-, -OC(O)NR-, -S(O)-, -SO_2-□ -N(R)SO_2-, -SO_2N(R)- ou -$NRSO_2$NR-;

R^5 é: i) -H; ii) um grupo C1-C6 alifático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iii) um carbociclo não-aromático C3-C8 ou um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, cada um opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; ou iv) ou um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, ou um grupo heteroarila de 5-10 membros, cada um opcionalmente e independentemente substituído com um

ou mais casos de J^{D1}; ou

R^5, junto com Q^2 e R^8, opcionalmente e independentemente forma um anel não-aromático, de 5-7 membros, opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1};

R^8 e R^9 são cada um independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_2-C_6 alcoxialquila, C_1-C_6 aminoalquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi ou C_2-C_6 alcoxialcóxi; ou R^8, junto com Q^2 e R^5, opcionalmente e independentemente forma um anel não-aromático, de 5-7 membros, opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; e

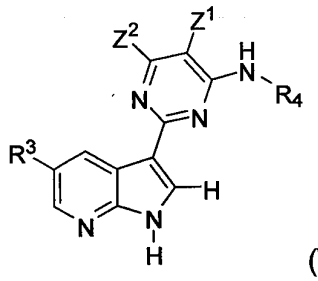
R^{11}, R^{12}, R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H, halogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

opcionalmente, R^{13} e R^{14} junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel ciclopropano, opcionalmente substituído com um ou mais casos de metila;

cada um de J^{C1} e J^{D1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$, $-NRSO_2NR^cR^b$ e $-P(O)_2(OR^a)$ ou, opcionalmente, dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com o(s) átomo(s) de carbono aos quais eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1} e fundidos ao respectivo anel ao qual eles estão ligados; e

n e m são cada um independentemente 0 ou 1 quando os anéis A e B são de 3-6 membros; ou n e m são cada um independentemente 0, 1 ou 2 quando os anéis A e B são de 7-8 membros.

22. Composto de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela Fórmula Estrutural (VI) que segue:



(VI),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

Z^1 é -H, -F, -Cl, $-CF_3$, $-CH_3$ ou -CN;

Z^2 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e -O(C_1-C_4 alquila);

Z^3 é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e -O(C_1-C_4 alquila);

R^3 é independentemente -H, -Cl ou -F;

R^6 e R^7 são cada um independentemente -H ou $-CH_3$ ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano;

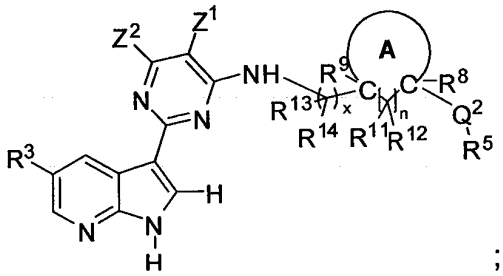
cada R^8 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$,

cada R^9 é independentemente -H ou $-CH_3$;

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente -H ou $-CH_3$; e

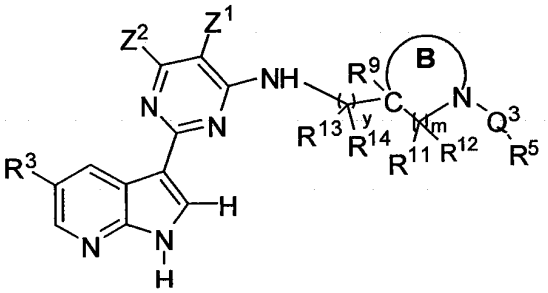
R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H ou $-CH_3$ ou junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopropano.

23. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que o composto é representado por qualquer uma das Fórmulas Estruturais (II), (III), (IV) e (V):

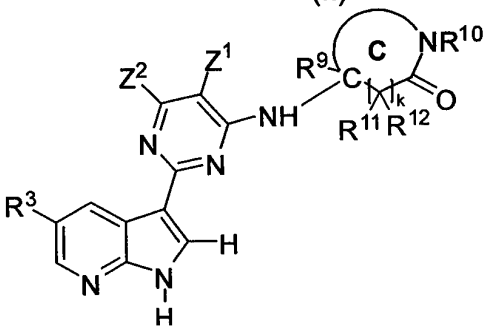


;

(II)

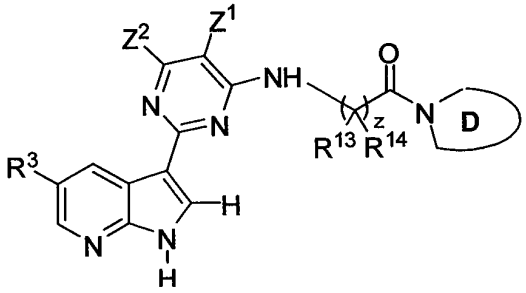


(III)



e

(IV)



(V),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

cada R e R' é independentemente -H ou C_1-C_6 alquila;

o anel A é um carbociclo não-aromático C4-C7, opcionalmente substituído;

os anéis B e C são cada um independentemente um heterociclo não-aromático de 4-7 membros opcionalmente substituído;

o anel D é um heterociclo não-aromático de 4-7 membros opcionalmente substituído;

cada um de J^A e J^B é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo e Q^1-R^5; ou opcionalmente dois J^A e dois J^B, respectivamente, junto com o(s) átomo(s) ao(s) qual(ais) eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros queé opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1} e fundidos aos anéis aos quais eles estão ligados;

cada um de J^{C1} e J^{D1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NRC(O)R^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)NR^bR^c$, $-NRC(O)OR^b$, $-OCONR^bR^c$, $-C(O)NRCO_2R^b$, $-NRC(O)NRC(O)OR^b$, $-C(O)NR(OR^b)$, $-SO_2NR^cR^b$, $-NRSO_2R^b$ e

$-NRSO_2NR^cR^b$ ou, opcionalmente, dois J^{C1} e dois J^{D1}, respectivamente, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, formam independentemente um anel de 5-7 membros que é opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1} e fundidos ao respectivo anel ao qual eles estão ligados;

Q^1 é independentemente uma ligação, -O-, -S-, -NR'-, -C(O)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2-$ ou $-NRSO_2NR'-$ ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$;

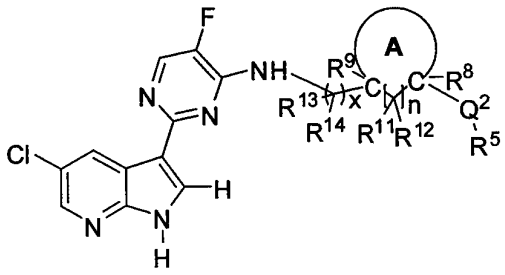
Q^2 é independentemente ligação, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2NR'-$, $-NRSO_2NR'-$ ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$; e

Q^3 é independentemente uma ligação, -C(O)-, $-CO_2-$, -C(O)NR'-, $-SO_2-$, $-SO_2NR'-$, -C(O)NRC(O)O- ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$,

contanto que se Q^2-R^5 for $-OR^5$ ou $-NR'R^5$, então o anel A seja substituído mais com um ou mais casos de J^A outro que não -H; e

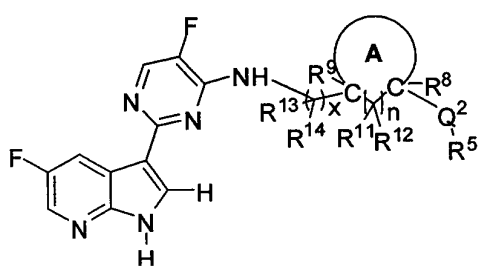
contanto que se Q^3 for -C(O)-, então R^5 seja um grupo alifático C1-C6 substituído; um carbociclo C3-C8 opcionalmente substituído não-aromático; um grupo arila carbocíclico de 6-10 membros, opcionalmente substituído; um heterociclo não-aromático de 4-8 membros, opcionalmente substituído; ou um grupo heteroarila opcionalmente substituído de 5-10 membros.

24. Composto de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela Fórmula Estrutural (XIA) ou (XIB):



(XIA)

ou



(XIB)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

o anel A é um carbociclo não-aromático de 5-7 membros opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-alquila), $-OC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-NHC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$C(O)(C_1$-C_6 alquila) e $-CO_2R^b$; onde cada um dos ditos grupos alquila e alquenila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi;

x é 0 ou 1; e n é 0 ou 1.

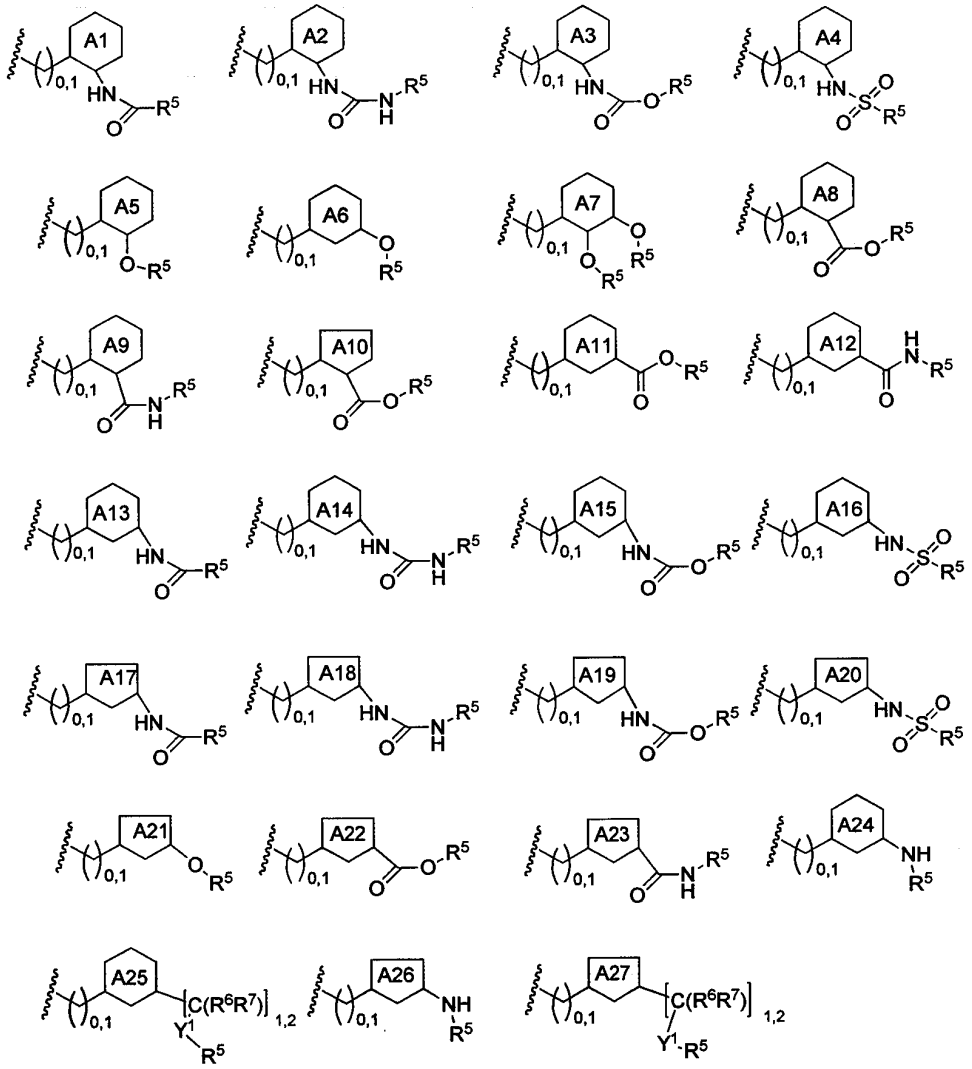
Q^2 é -O-, -NH-, $-N(CH_3)$-, -C(O)-, $-CO_2$-, -C(O)NH-, $-C(O)N(CH_3)$-, -NHC(O)-, $-N(CH_3)C(O)$-, -NHC(O)NR'-, $-N(CH_3)C(O)NR'$-, $-NHCO_2$-, $-N(CH_3)CO_2$-, -OC(O)NR'-, $-NHSO_2$-, $-N(CH_3)SO_2$-,$-SO_2NR'$- ou $-(CR^6R^7)_p$-Y^1-.

R^5 é independentemente i) -H; ii) um grupo C1-C6 alifático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iii) um carbociclo C3-C8 não-aromático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iv) um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; v) ou um heterociclo não-aromático de 4-8 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1} ou vi) um anel heteroarila de 5-6 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1}; e

cada um de J^{C1} e J^{D1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$, $-OCONHR^c$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$ e $-N(CH_3)SO_2R^b$.

25. Composto de acordo com a reivindicação 24, caracterizado

pelo fato de que o grupo -[C($R^{13}R^{14}$)]$_x$-anelA-Q^2-R^5 é independentemente selecionado de um dos mostrados abaixo:



onde cada um dos anéis A1-A27 é independentemente e opcionalmente mais substituído

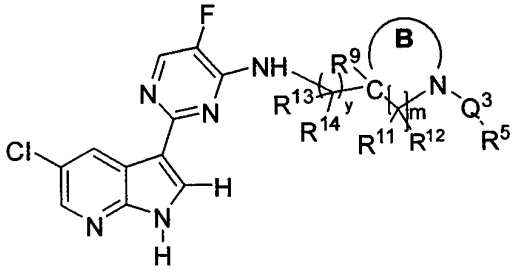
com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_2 alquila), -NH(C_1-C_2 alquila)$_2$, C_1-C_2 alquila, C_1-C_2 haloalquila, C_1-C_2 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, C_1-C_2 alcóxi, C_1-C_2 hidroxialcóxi, C_1-C_2 haloalcóxi, C_2-C_4 alcoxialcóxi, -CO_2H e -CO_2(C_1-C_4 alquila);

R^5 é: i) -H; ii) um grupo C1-C6 alquila opcionalmente substituído; iii) um carbociclo não-aromático C3-C7, opcionalmente substituído; ou iv) um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído;

onde o dito grupo alquila representado por R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila), C_1-C_4 alcóxi, um carbociclo não-aromático C3-C7, opcionalmente substituído, e um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído; e

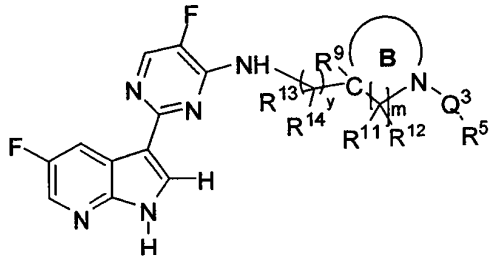
onde cada um dos ditos carbociclos e heterociclos representados por R^5 e referidos para os substituintes do grupo C_1-C_6 alquila representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-O(C_1-C_4$ alquila), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ alquila), $-OC(O)(C_1-C_4$ alquila), $-C(O)O(C_1-C_4$ alquila) e $-CO_2H$, onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

26. Composto de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela Fórmula Estrutural (XIIA) ou (XIIB):



(XIIA)

ou



(XIIB),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; onde:

o anel B é opcionalmente substituído mais com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em ha-

logênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-O(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$-C_6 alquila), $-C(O)N(C_1$-C_6 alquila)$_2$, $-C(O)(C_1$-C_6-alquila), $-OC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-NHC(O)(C_1$-C_6 alquila), $-N(C_1$-C_6 alquila)$C(O)(C_1$-C_6 alquila) e $-CO_2R^b$; onde cada um dos ditos grupos alquila e alquenila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi;

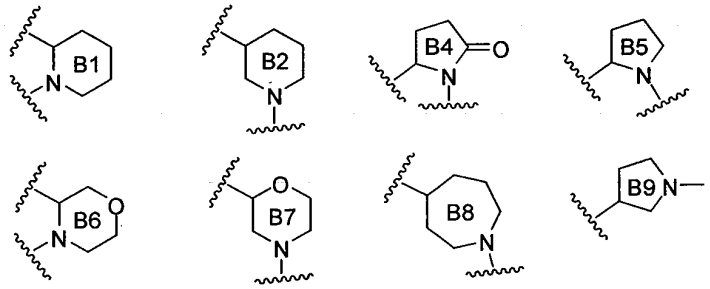
y é 0 ou 1;

Q^3 é independentemente $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-C(O)NHC(O)O-$, $-C(O)N(CH_3)C(O)O-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2(CH_3)-$ ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$;

R^5 é independentemente i) -H; ii) uma C_1-C_6-alquila opcionalmente substituída com um ou mais casos de J^{C1}; iii) um carbociclo C3-C8 não-aromático opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; iv) um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{C1}; v) ou um heterociclo não-aromático de 4-8 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1} ou vi) um anel heteroarila de 5-6 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{D1}; e

cada um de J^{C1} e J^{D1} é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, R^a, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-NHR^c$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-OC(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^c$, $-NHC(O)NHR^c$, $-NHC(O)OR^b$, $-OCONHR^c$, $-NHC(O)NHC(O)OR^b$, $-N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)R^b$, $-C(O)N(CH_3)R^c$, $-N(CH_3)C(O)NHR^c$, $-N(CH_3)C(O)OR^b$, $-OCON(CH_3)R^c$, $-C(O)NHCO_2R^b$, $-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$, $-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$, $-NHSO_2R^b$, $-SO_2NHR^b$, $-SO_2N(CH_3)R^b$ e $-N(CH_3)SO_2R^b$.

27. Composto de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o anel B é independentemente selecionado de:



onde cada um dos anéis B1, B2 e B4-B9 é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_2$ alquila), $-N(C_1-C_2$ alquila)$_2$, C_1-C_2 alquila, C_1-C_2 haloalquila, C_1-C_2 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, C_1-C_2 alcóxi, C_1-C_2 hidroxialcóxi, C_1-C_2 haloalcóxi, $-CO_2H$ e $-CO_2(C_1-C_4$ alquila); e

R^5 é independentemente:

i) -H;

ii) um grupo C1-C6 alifático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-O(C_1-C_4$ alquila), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ alquila), $-OC(O)(C_1-C_4$ alquila), $-C(O)O(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, Carbociclo C3-C8 não-aromático, fenila, heterociclo não-aromático de 4-8 membros e heteroarila de 5-6 membros;

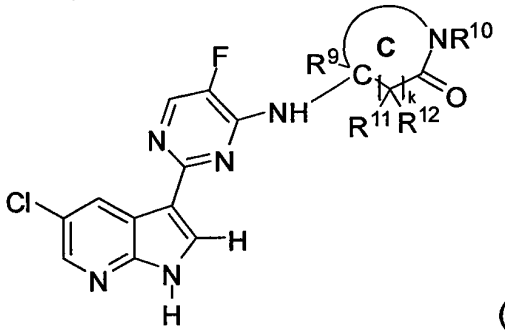
iii) um carbociclo não-aromático C_3-C_7, um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, um grupo fenila ou um anel heteroarila de 5-6 membros, cada um deles é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-O(C_1-C_4$ alquila), $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ alquila), $-OC(O)(C_1-C_4$ alquila), $-C(O)O(C_1-C_4$ alquila) e $-CO_2H$;

onde cada um dos ditos grupos alquila para os substituintes de R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila)$_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila) e C_1-C_4

alcóxi; e

onde cada um dos ditos carbociclo, fenila, heterociclo e heteroarila para os substituintes do grupo C1-C6 alifático representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alquila), $-N(C_1$-C_4 alquila)$_2$, $-OCO(C_1$-C_4 alquila), $-CO(C_1$-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

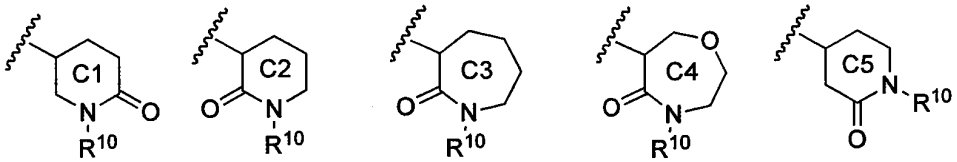
28. Composto de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela Fórmula Estrutural (XIII):



(XIII),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

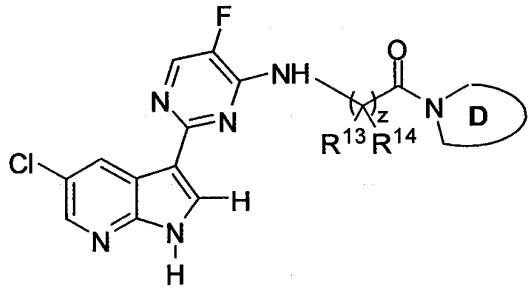
o anel C é selecionado de:



onde cada um dos anéis C1-C5 é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_2 alquila), $-NH(C_1$-C_2 alquila)$_2$, C_1-C_2 alquila, C_1-C_2 haloalquila, C_1-C_2 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, C_1-C_2 alcóxi, C_1-C_2 hidroxialcóxi, C_1-C_2 haloalcóxi, C_2-C_4 alcoxialcóxi, $-CO_2H$ e $-CO_2(C_1$-C_4 alquila); e

R^{10} é –H ou C_1-C_6 alquila.

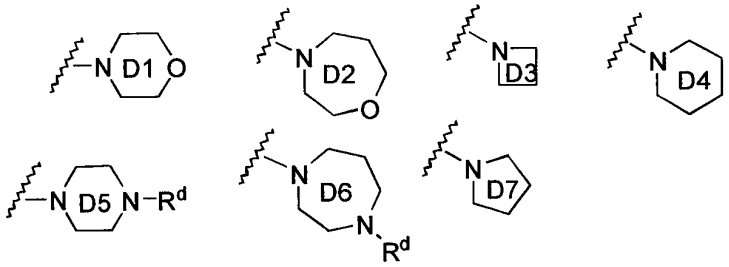
29. Composto de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela Fórmula Estrutural que segue (XIV):



(XIV),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

o anel D é selecionado do grupo consistindo em



onde:

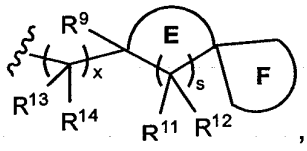
cada um dos anéis D1-D7 é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -CO_2H e -CO_2(C_1-C_4 alquila), onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi;

cada R^d é independentemente -H, C_1-C_6 alquila ou -C(O)(C_1-C_6 alquila), onde cada uma das ditas porções alquila é opcionalmente e independentemente substituída com um ou mais grupos selecionados de halogênio, ciano, hidróxi, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e

z é 1.

30. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado

pelo fato de que R^4 é:



onde:

o anel E é um carbociclo não-aromático C_4-C_{10} opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^A;

o anel F é ou um heterociclo não-aromático de 4-8 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1};

R^9 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_2-C_6 alcoxialquila, C_1-C_6 aminoalquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_1-C_6 carboxialquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi ou C_2-C_6 alcoxialcóxi;

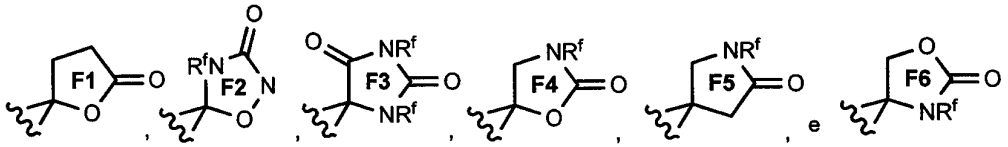
R^{11}, R^{12}, R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H, halogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

opcionalmente, R^{13} e R^{14}, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropano, opcionalmente substituído com um ou mais casos de metila;

s é 0, 1 ou 2; e

x é 0, 1 ou 2.

31. Composto de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que o anel F é selecionado de qualquer um dos anéis F1-F6:



cada um dos anéis F1-F6 opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alcóxi e C_1-C_4 alquila opcionalmente

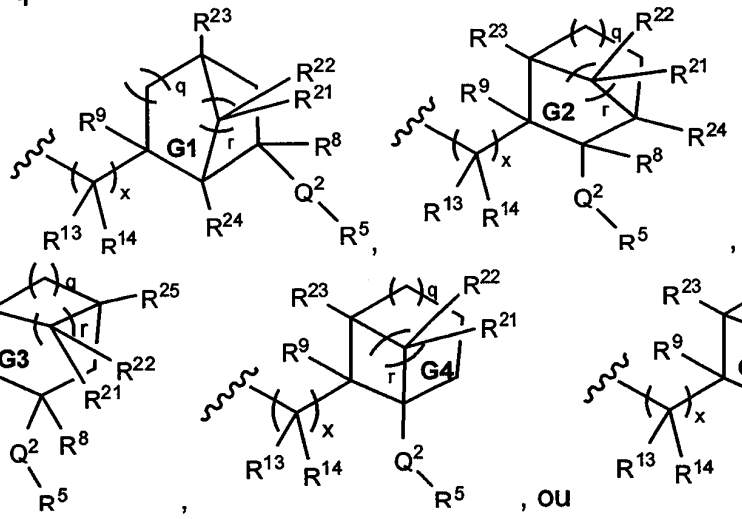
substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e -O(C_1-C_4 alquila);

cada R^f é independentemente -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

R^9 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$; e

o anel E é um carbociclo não-aromático C_4-C_8 opcionalmente mais substituído com um ou mais casos de J^A.

32. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que R^4 é:



, ou ;

cada um dos anéis G1-G4 é independentemente um carbociclo em ponte não-aromático de 5-10 membros opcionalmente mais substituído com um ou mais casos de J^A e o anel G5 é um heterociclo em ponte não-aromático de 5-10 membros opcionalmente substituído mais com um ou mais casos de J^B;

X é -O-, -S- ou -NR^g-;

R^8 e R^9 são cada um independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 cianoalquila, C_2-C_6 alcoxialquila, C_1-C_6 aminoalquila, C_1-C_6 hidroxialquila, C_1-C_6 carboxi-

alquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi ou C_2-C_6 alcoxialcóxi;

R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H, halogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

opcionalmente, R^{13} e R^{14}, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel ciclopropano, opcionalmente substituído com um ou mais casos de metila;

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, e R^{25} são cada um independentemente -H, halogênio, -OH, C_1-C_6 alcóxi, ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

R^g é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

cada um de J^A e J^B é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OC(O)(C_1-C_4 alquila), -O(C_1-C_4 alquila), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C_1-C_6 alquila), -C(O)N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -CO(C_1-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 alquila), C_1-C_4 alcóxi e C_1-C_4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi e -O (C_1-C_4 alquila)

q é 0, 1 ou 2;

x é 0, 1 ou 2; e

r é 1 ou 2.

33. Composto de acordo com a reivindicação 32, caracterizado

pelo fato de que:

Q^2 é independentemente -O- ou $-CO_2-$;

Z^1 é -H, -F, ou -Cl;

Z^2 é -H;

Z^3 é -H;

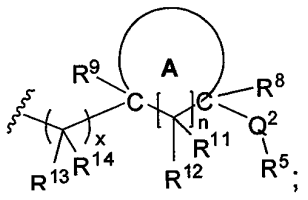
R^5 é independentemente: i) -H ou ii) um grupo C_1-C_6-alquila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -OC(O)(C_1-C_4 alquila), -C(O)O(C_1-C_4 alquila), $-CO_2H$, carbociclo C3-C8 não-aromático, heterociclo não-aromático de 4-8 membros, fenila e heteroarila de 5-6 membros;

onde cada um dos ditos grupos alquila referidos nos substituintes do grupo C1-C6 alquila representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e

onde cada um dos ditos carbociclo, fenila, heterociclo e heteroarila referidos nos substituintes do grupo C1-C6 alquila representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi.

34. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que:

R^4 é:



o anel A é um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 mem-

bros, não-aromático ou o Anel A e R^8 formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros, não-aromático, ou o anel A e R^9 formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo em ponte de 5-10 membros, não-aromático, ou o anel A e R^{11} formam opcionalmente um carbociclo ou heterociclo em ponte, de 5-10 membros, não-aromático, onde cada um dos ditos carbociclos é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^A e onde cada carbociclo é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^B;

Z^1 é -H, -F, ou -Cl;

Q^2 é independentemente -O-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-,-NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$, $-CO_2SO_2-$ ou $-(CR^6R^7)_p-Y^1-$;

Y^1 é -O-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)NRC(O)O-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR'-, $-NRCO_2-$, -OC(O)NR'-, -P(O)(OR)O-, $-OP(O)(OR^a)O-$, $-P(O)_2O-$ ou $-CO_2SO_2-$;

R^5 é: i) -H; ii) um grupo C1-C6 alquila opcionalmente substituído; iii) um carbociclo não-aromático C3-C7, opcionalmente substituído; iv) um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído; v) um grupo fenila opcionalmente substituído; vi) um anel heteroarila opcionalmente substituído de 5-6 membros; ou, opcionalmente, junto com R e o átomo de nitrogênio ao qual ele está ligado, forma um heterociclo não-aromático opcionalmente substituído de 5-7 membros; e

o dito grupo alquila representado por R^5 é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alquila), $-N(C_1-C_4$ alquila$)_2$, $-OCO(C_1-C_4$ alquila), $-CO(C_1-C_4$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$ alquila), C_1-C_4 alcóxi, $-NRCO(C_1-C_4$ alquila), $-CONR(C_1-C_4$ alquila), $-NRCO_2(C_1-C_4$ alquila), um carbociclo não-aromático C3-C7 opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}, um heterociclo não-aromático de 4-7 membros opcionalmente substituído com um ou mais casos de J^{E1}; e uma fenila opcionalmente substituída com um ou mais casos de J^{E1};

onde cada um dos ditos carbociclo, heterociclo, fenila e heteroarila representados por R^5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, C_1-C_4 alquila, -O(C_1-C_4 alquila), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_4 alquila), -OC(O)(C_1-C_4 alquila), -C(O)O(C_1-C_4 alquila) e $-CO_2H$, onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi;

cada um de R^8 e R^9 é independentemente -H, halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila, -O(C_1-C_4 alquila), $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila) ou -N(C_1-C_4 alquila)$_2$;

R^{11}, R^{12}, R^{13} e R^{14} são cada um independentemente -H, halogênio ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi e C_1-C_6 alcóxi; e

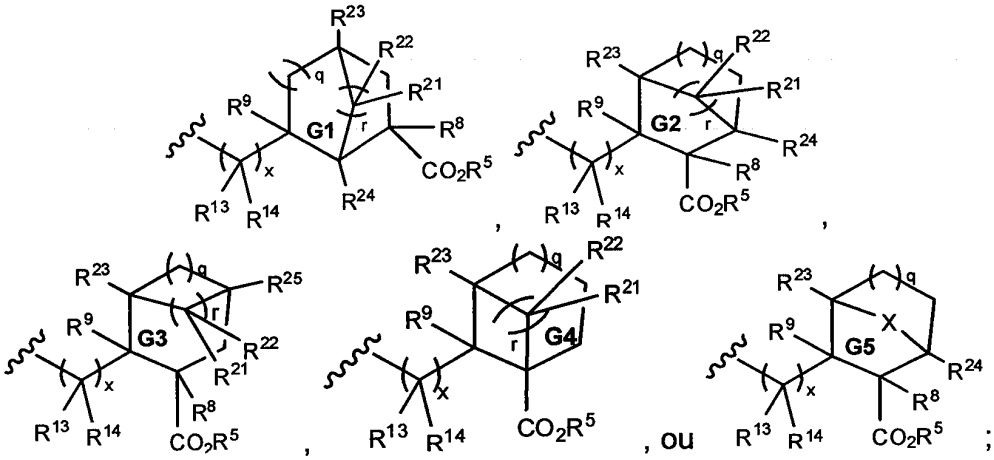
cada um de J^A e J^B é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_6 alquila, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -O(C_1-C_6 alquila), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C_1-C_6 alquila), -C(O)N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_6-alquila), -OC(O)(C_1-C_6 alquila), -NHC(O)(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)C(O)(C_1-C_6 alquila) e $-CO_2R^b$; onde cada um dos ditos grupos alquila é opcionalmente e independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, oxo, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alquila), -N(C_1-C_4 alquila)$_2$, -OCO(C_1-C_4 alquila), -CO(C_1-C_4 alquila), $-CO_2H$, $-CO_2$(C_1-C_4 alquila) e C_1-C_4 alcóxi; e

n é 0 ou 1;

x é 0 ou 1.

35. Composto de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que:

R^4 é:



, ou ;

cada um dos anéis G1-G4 é independentemente um carbociclo em ponte não-aromático de 5-10 membros opcionalmente mais substituído com um ou mais casos de J^A, e o anel G5 é um heterociclo em ponte não-aromático de 5-10 membros opcionalmente mais substituído com um ou mais casos de J^B;

X é -O-;

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} e R^{25} são cada um independentemente -H, halogênio, -OH, C_1-C_6 alcóxi ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, C_1-C_6 alquila, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -O(C_1-C_6 alquila), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alquila), -C(O)N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -C(O)(C_1-C_6-alquila), -OC(O)(C_1-C_6 alquila), -NHC(O)(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)C(O)(C_1-C_6 alquila);

R^g é -H ou C_1-C_6 alquila opcionalmente e independentemente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, oxo, hidróxi, oxo, amino, carbóxi, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 aminoalcóxi, C_1-C_6 cianoalcóxi, C_1-C_6 hidroxialcóxi e C_2-C_6 alcoxialcóxi;

R^2 é -H;

R^3 é -H, -F ou-Cl;

Z^1 é -H, -F, ou -Cl;

Z^2 é -H;

Z^3 é -H;

X é -O-;

R^5 é -H, uma C1-C6 alquila opcionalmente substituída ou fenila opcionalmente substituída;

cada R^8 é independentemente -H, halogênio, hidróxi, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 hidroxialquila, C_2-C_4 alcoxialquila ou -O(C_1-C_4 alquila);

cada um de R^9, R^{13} e R^{14} é independentemente -H ou C_1-C_4 alquila;

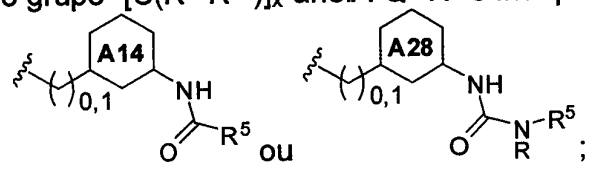
R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} e R^{25} são cada um independentemente -H, halogênio, -OH, C_1-C_6 alcóxi ou C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, C_1-C_6 alquila e -O(C_1-C_6 alquila); e

cada um dos anéis G1-G5 é independentemente e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, hidróxi, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alquila), -N(C_1-C_6 alquila)$_2$, -O(C_1-C_6 alquila), C_1-C_4 alquila que é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi e C_1-C_4 alcóxi

q é 0, 1 ou 2; e

r é 1 ou 2.

36. Composto de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o grupo -[C($R^{13}R^{14}$)]$_x$-anelA-Q^2-R^5 é independentemente:



;

onde:

cada um dos anéis A14 e A28 é opcionalmente e independentemente mais substituído; e

R^5 é um grupo C1-C6 alquila opcionalmente substituído; um carbociclo não-aromático C3-C7, opcionalmente substituído; ou um heterociclo não-aromático de 4-7 membros, opcionalmente substituído; ou opcionalmente, junto com R e o átomo de nitrogênio ao qual ele está ligado, forma um

heterociclo não-aromático opcionalmente substituído, de 5-7 membros.

37. Composto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado de qualquer uma das estruturas mostradas nas Figura 3, Figura 4, Figura 5 e Figura 6 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

38. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado de qualquer uma das estruturas mostradas na Figura 7 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

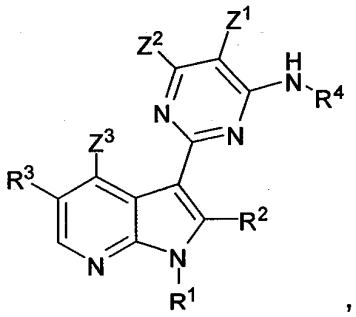
39. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 20 a 38, ou um sal farmaceuticamene aceitável do mesmo, e um carreador, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável.

40. Uso de um composto mostrado nas FIG. 3, FIG. 4, FIG. 5, FIG. 6, FIG. 7 e FIG. 8 selecionado ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para preparação de uma composição farmacêutica para uso na inibição da replicação de influenza em uma amostra biológica ou paciente.

41. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19 e 40 ou de uma combinação dos ditos compostos, caracterizado pelo fato de ser para uso na redução da quantidade de vírus influenza em uma amostra biológica ou em um paciente ou para uso no tratamento de influenza em um paciente.

42. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19 e 40 ou de uma combinação dos ditos compostos, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de influenza em um paciente.

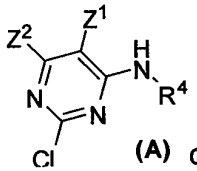
43. Método de preparação de um composto representado pela Fórmula Estrutural (IA):



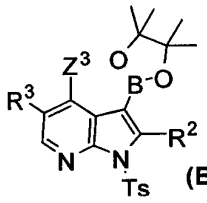
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de:

A)

i) reagir um composto A:

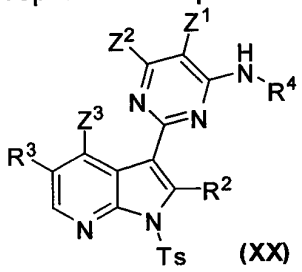


(A) com composto B:



(B)

para formar um composto representado pela Fórmula Estrutural (XX):



(XX) ; e

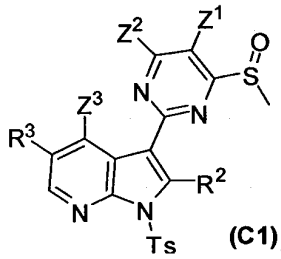
ii) opcionalmente desproteção do grupo Ts do composto da Fórmula Estrutural (XX) para formar o composto de Fórmula Estrutura (IA), onde:

as variáveis das Fórmulas Estruturais (IA) e (XX) e compostos (A) e (B) são independentemente conforme definido em qualquer uma das reivindicações 20 a 38; e

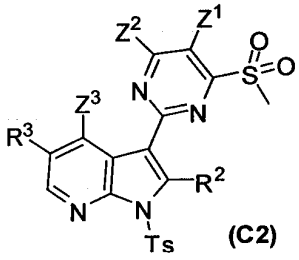
Ts é tosila; ou

B)

i) reação do composto C1 ou C2:

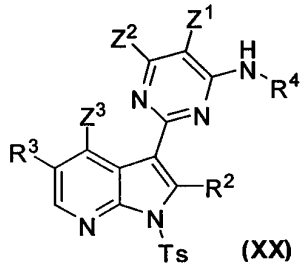


(C1), ou



(C2)

com NH_2R^4 para formar um composto representado pela Fórmula Estrutural (XX):



(XX) ; e

ii) opcionalmente desproteção do grupo Ts do composto da Fórmula Estrutura (XX) para formar o composto da Fórmula Estrutural (IA), onde:

as variáveis das Fórmulas Estruturais (IA) e (XX) e dos compostos (C1) e (C2) são independentemente conforme definido em qualquer uma das reivindicações 20 a 38; e

Ts é tosila.

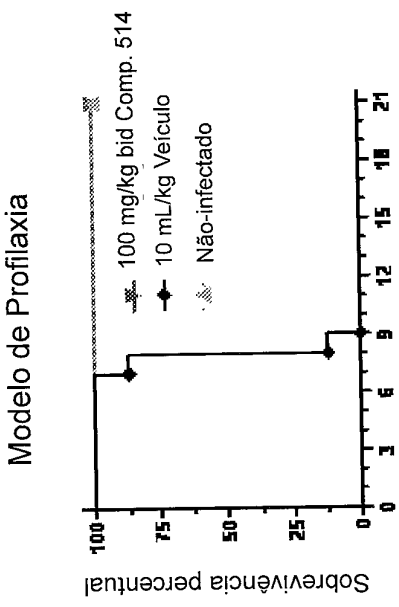

Modelo de Profilaxia
100 mg/kg bid Comp. 514
10 mL/kg Veículo
Não-infectado
Sobrevivência percentual
100
75
50
25
0
0
3
6
9
12
15
18
21
Dia do estudo

FIG.1

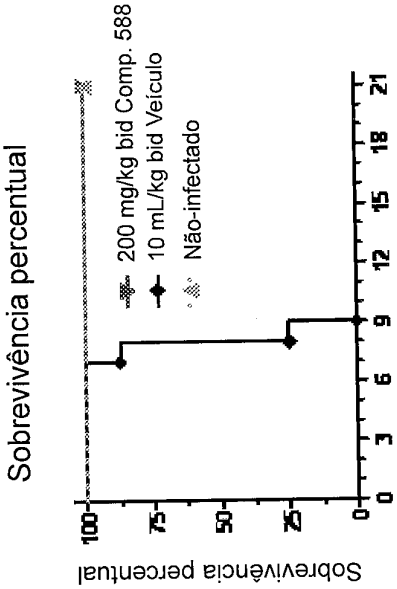

Sobrevivência percentual
200 mg/kg bid Comp. 588
10 mL/kg bid Veículo
Não-infectado
100
75
50
25
0
0
3
6
9
12
15
18
21
Dia do estudo

FIG.2

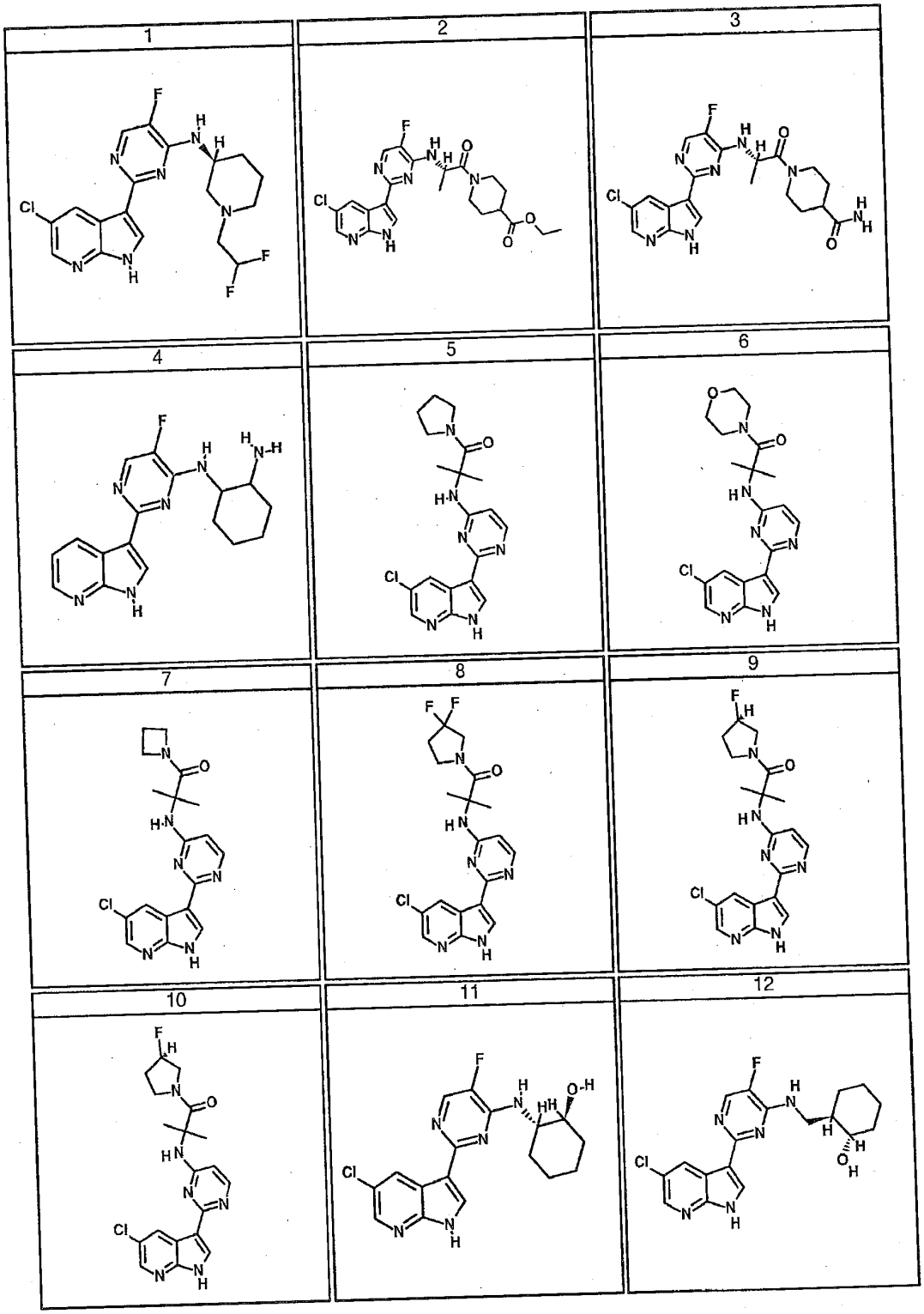


FIG. 3

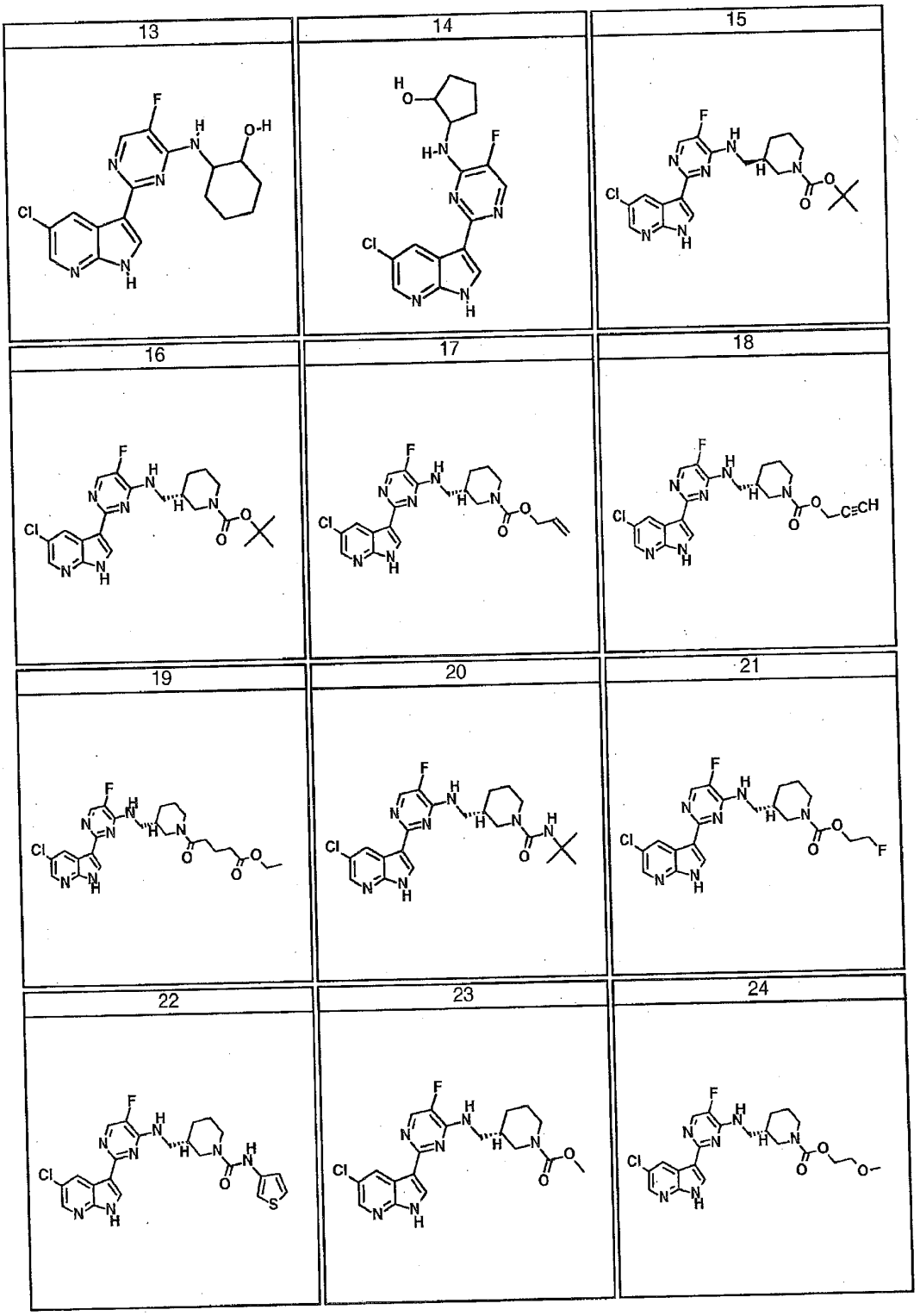


FIG. 3

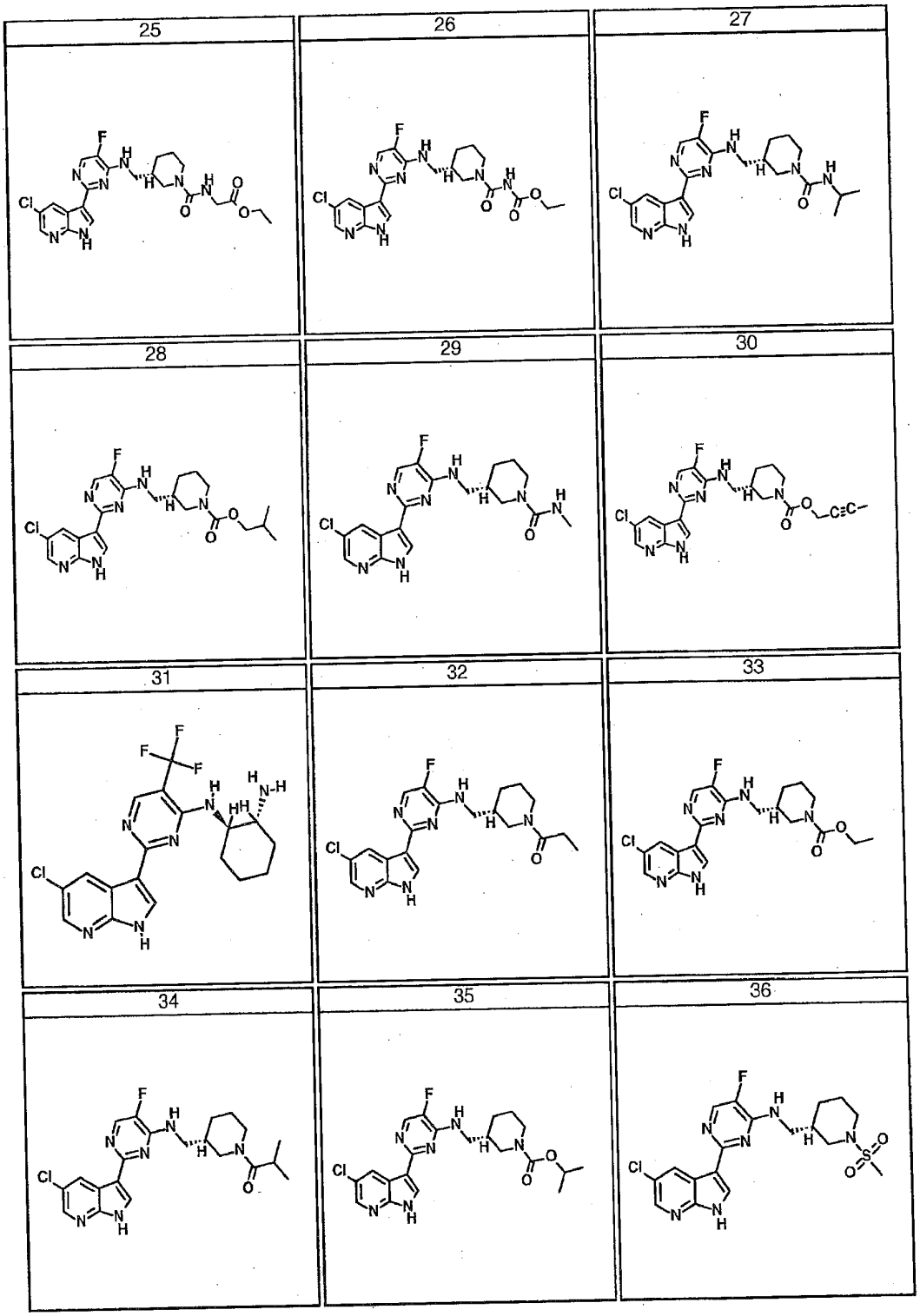


FIG. 3

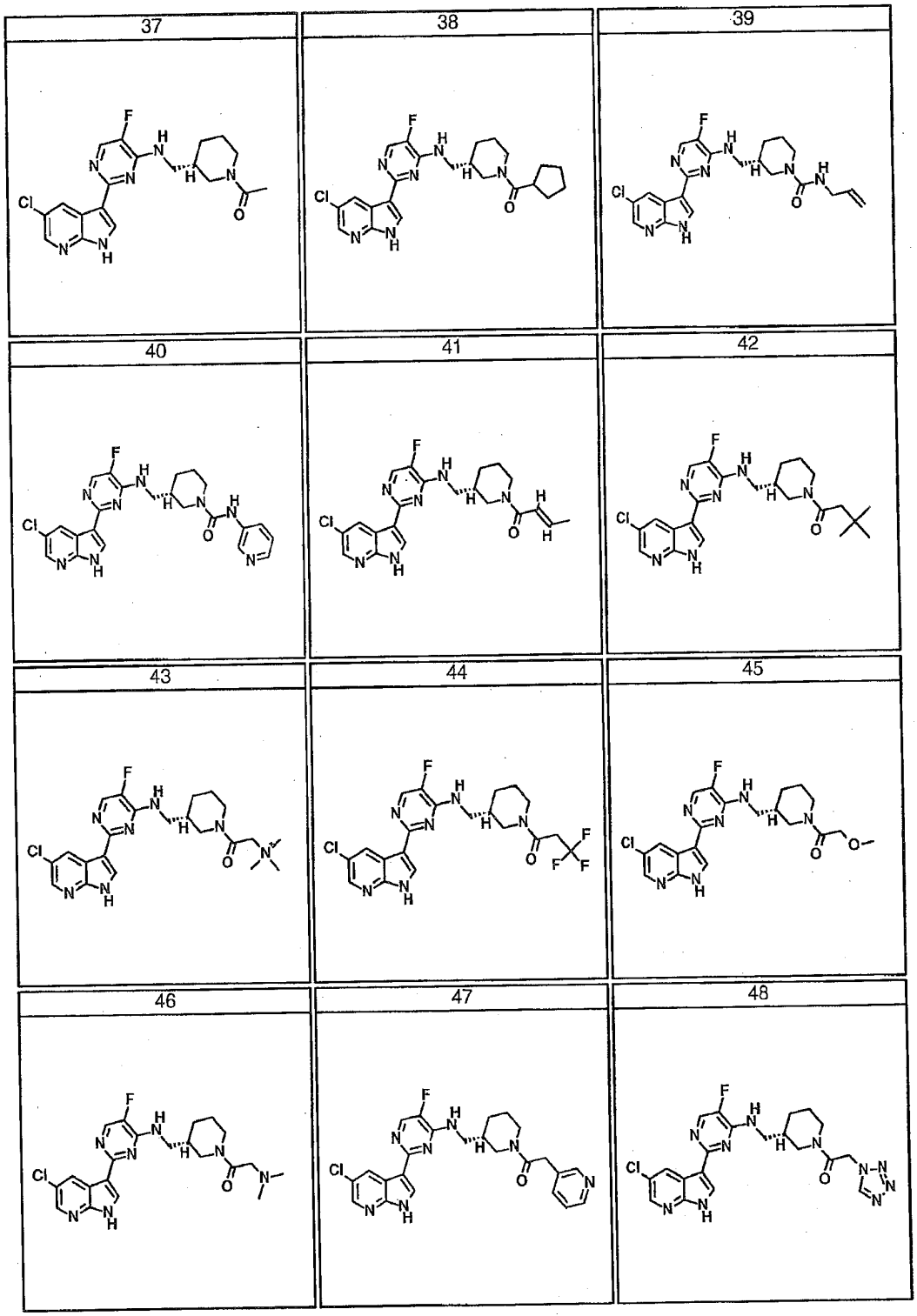


FIG. 3

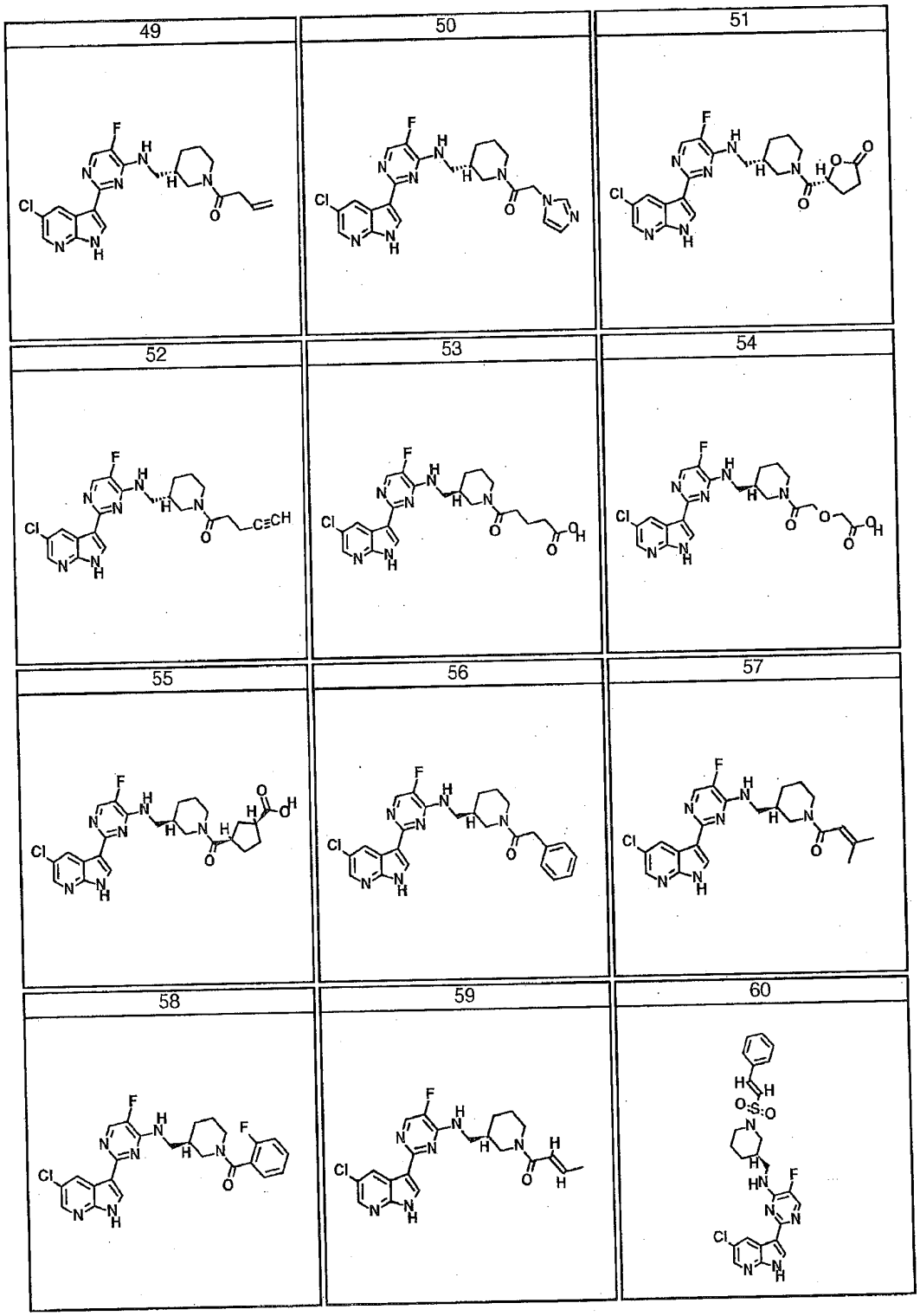


FIG. 3

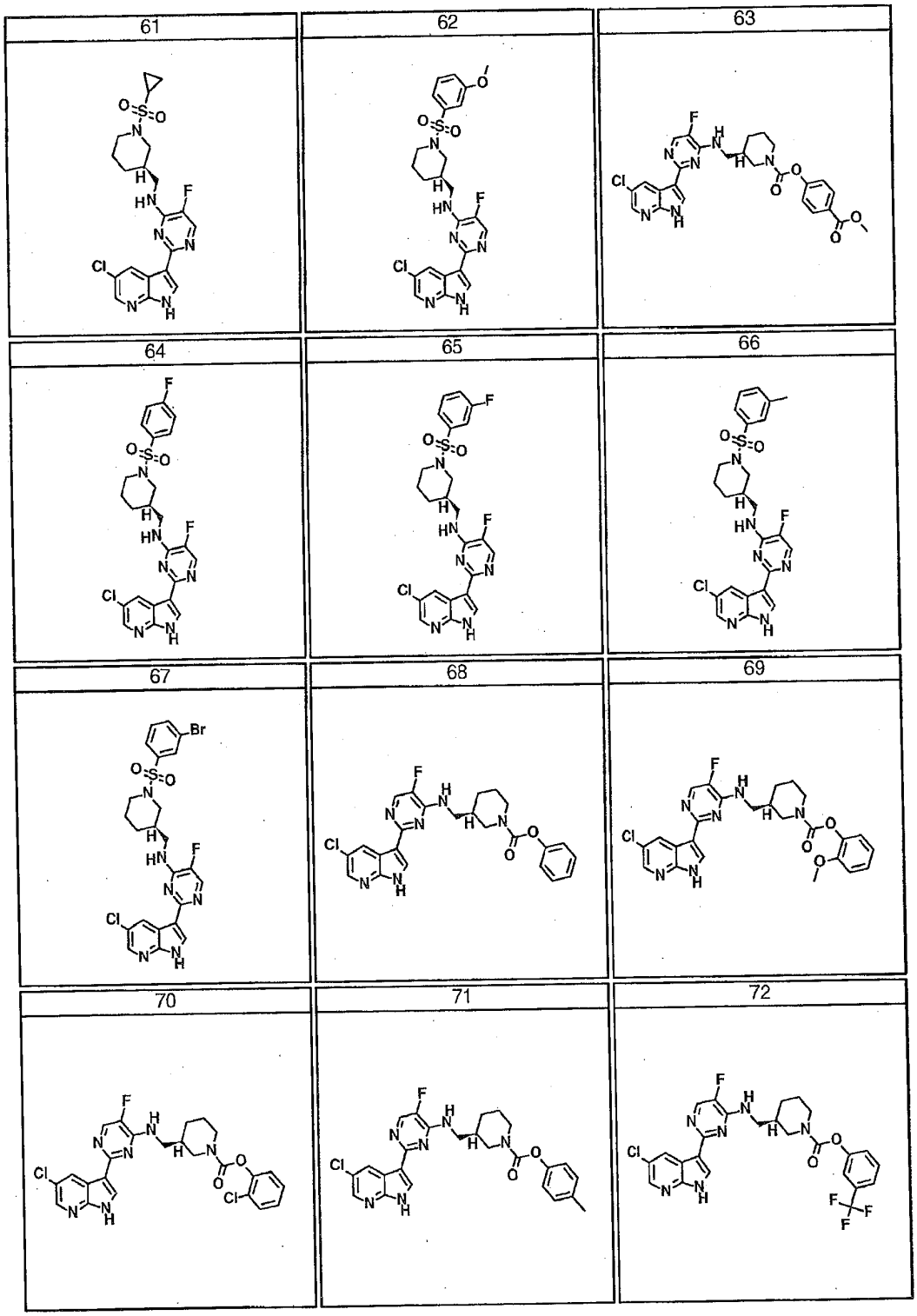


FIG. 3

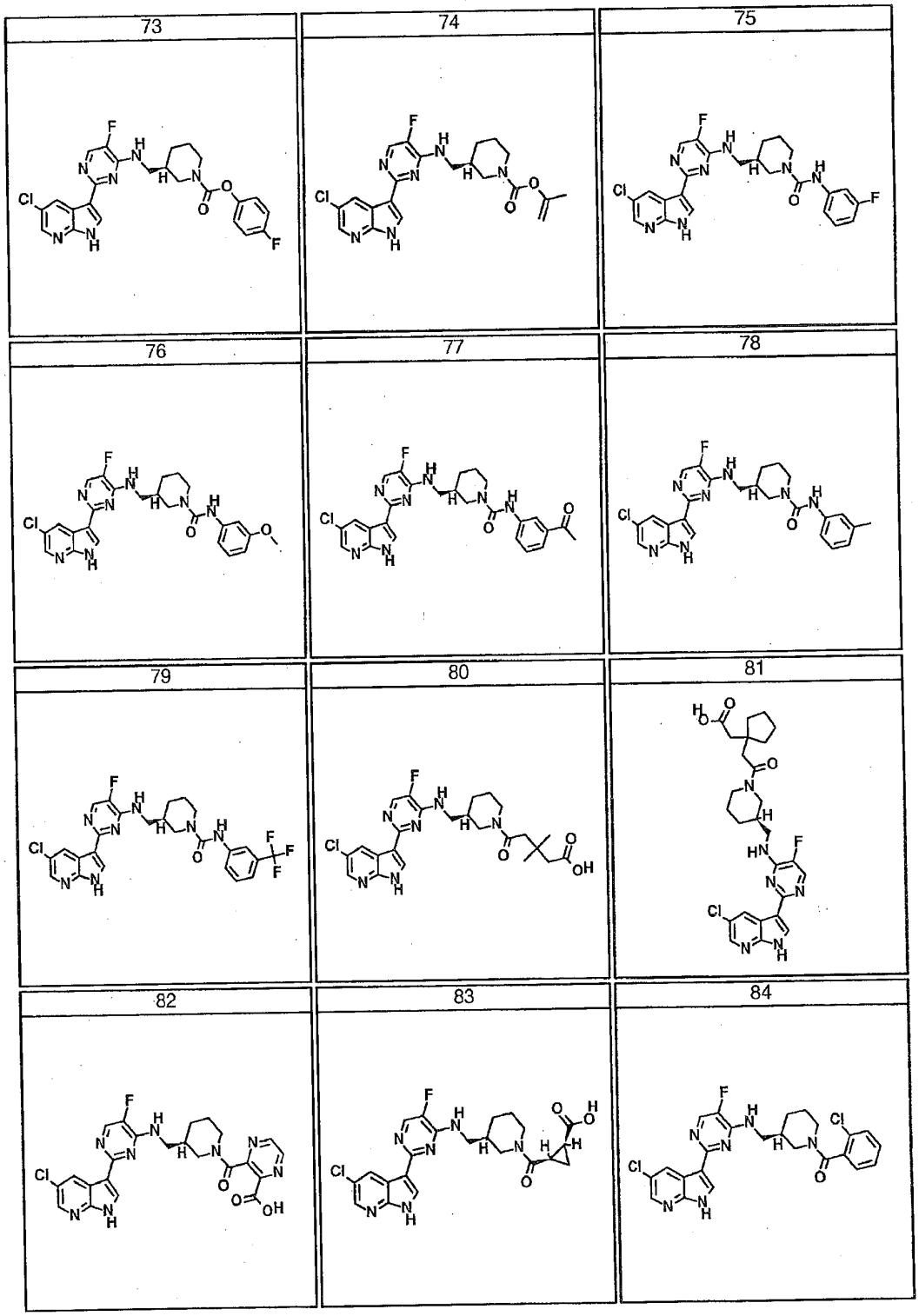


FIG. 3

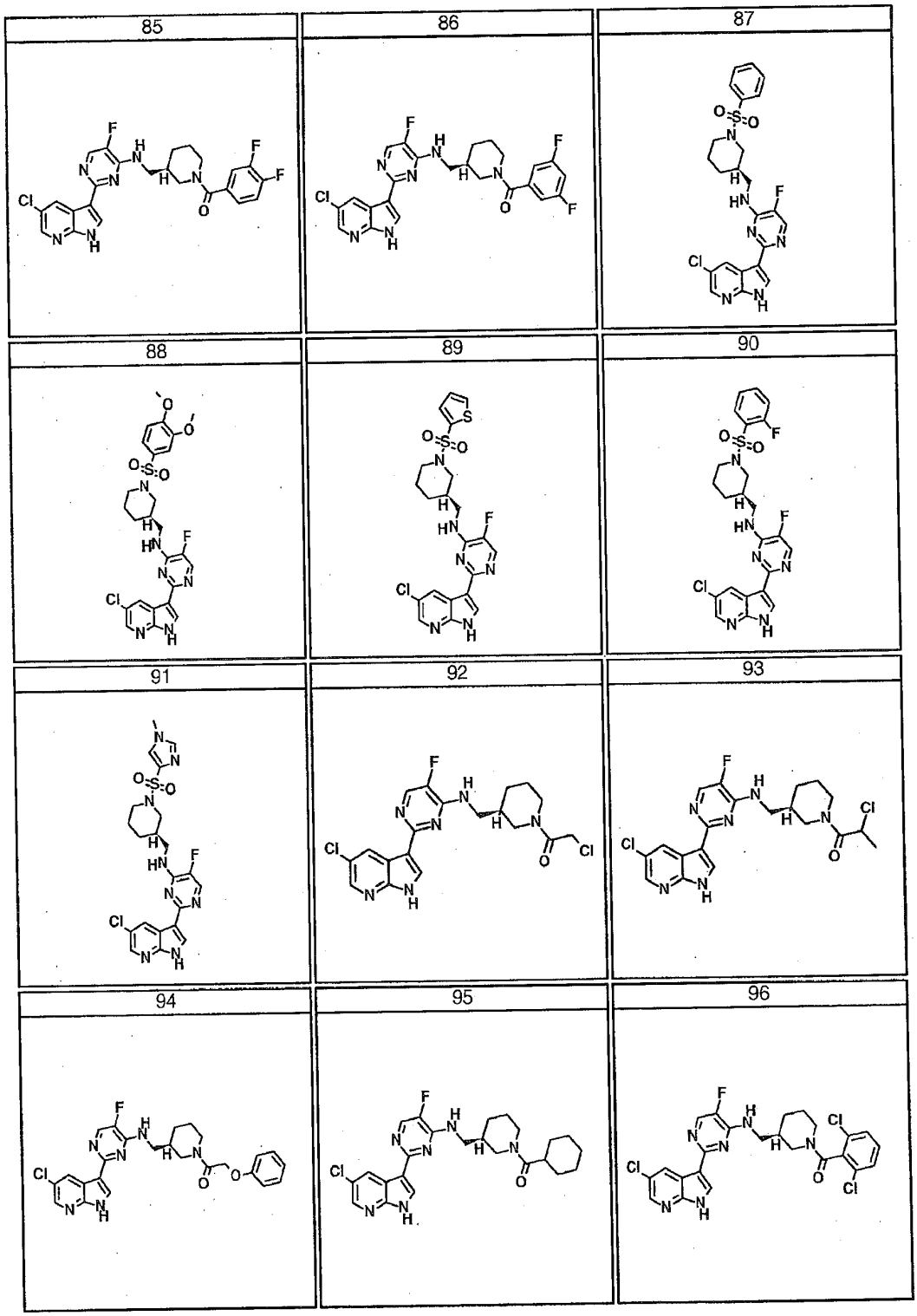


FIG. 3

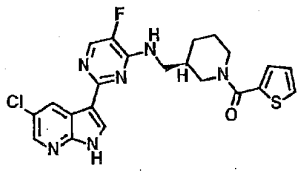
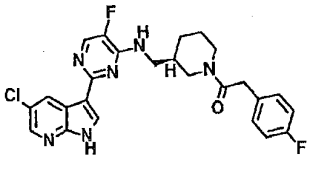
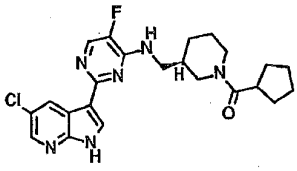
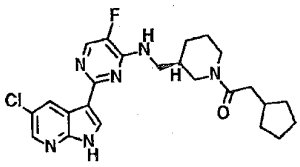
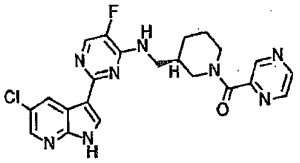
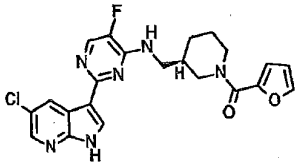
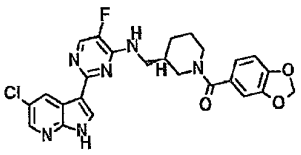
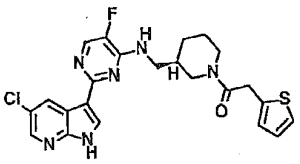
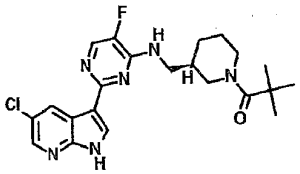
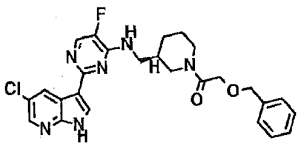
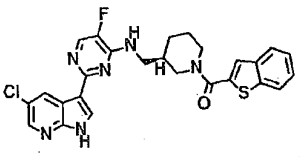
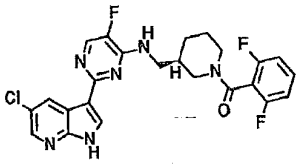
97	98	99
		
100	101	102
		
103	104	105
		
106	107	108
		

FIG. 3

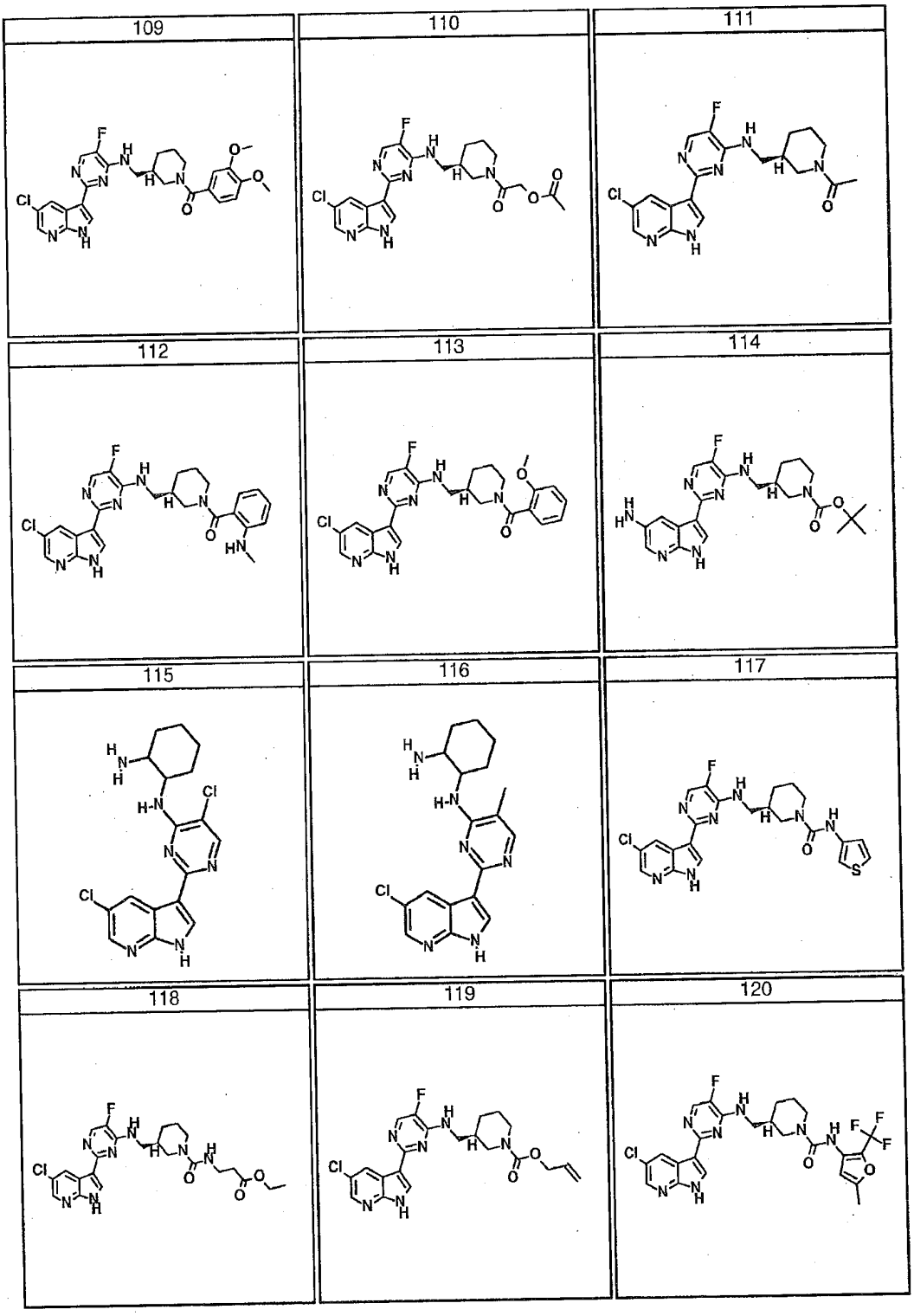


FIG. 3

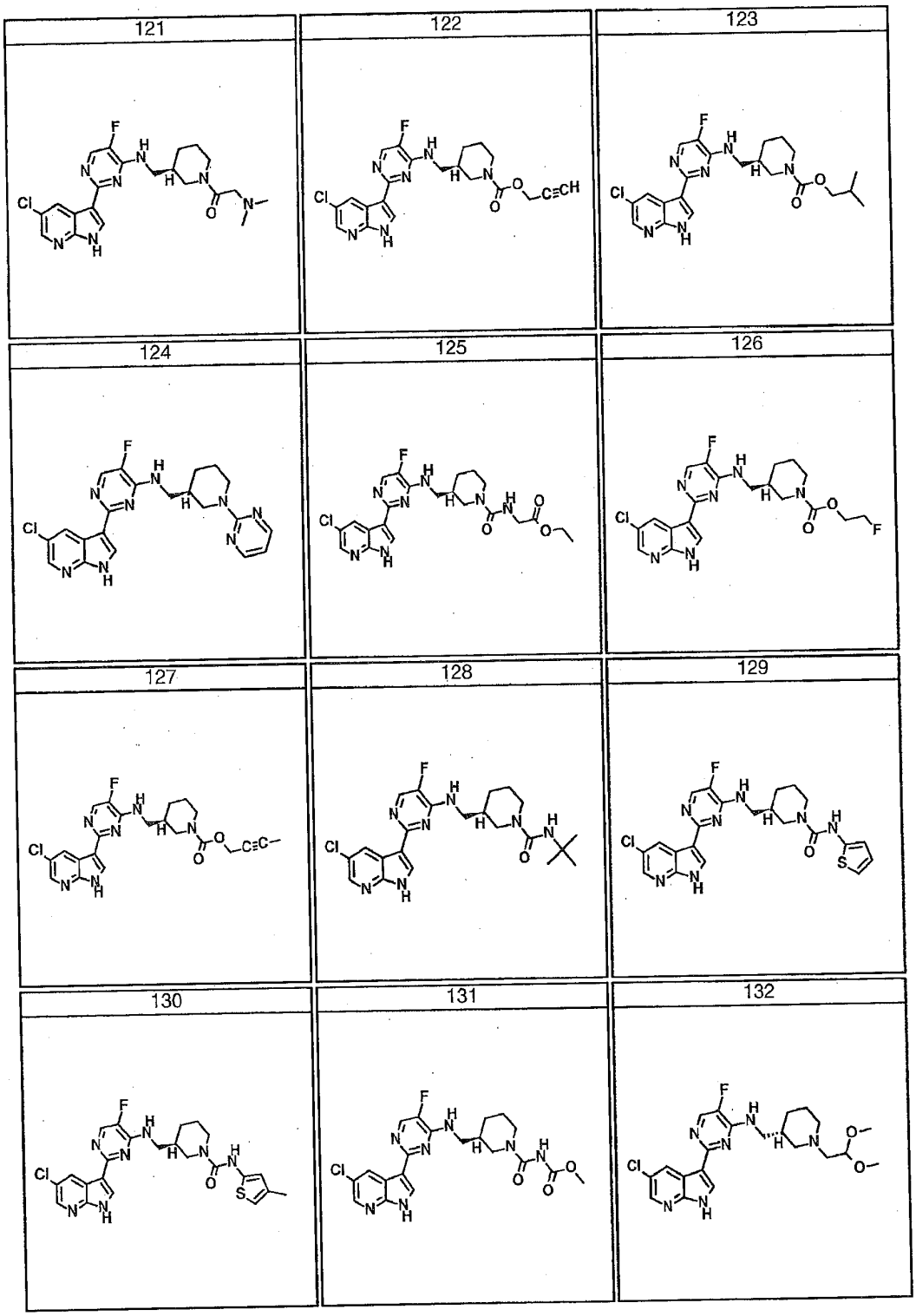


FIG. 3

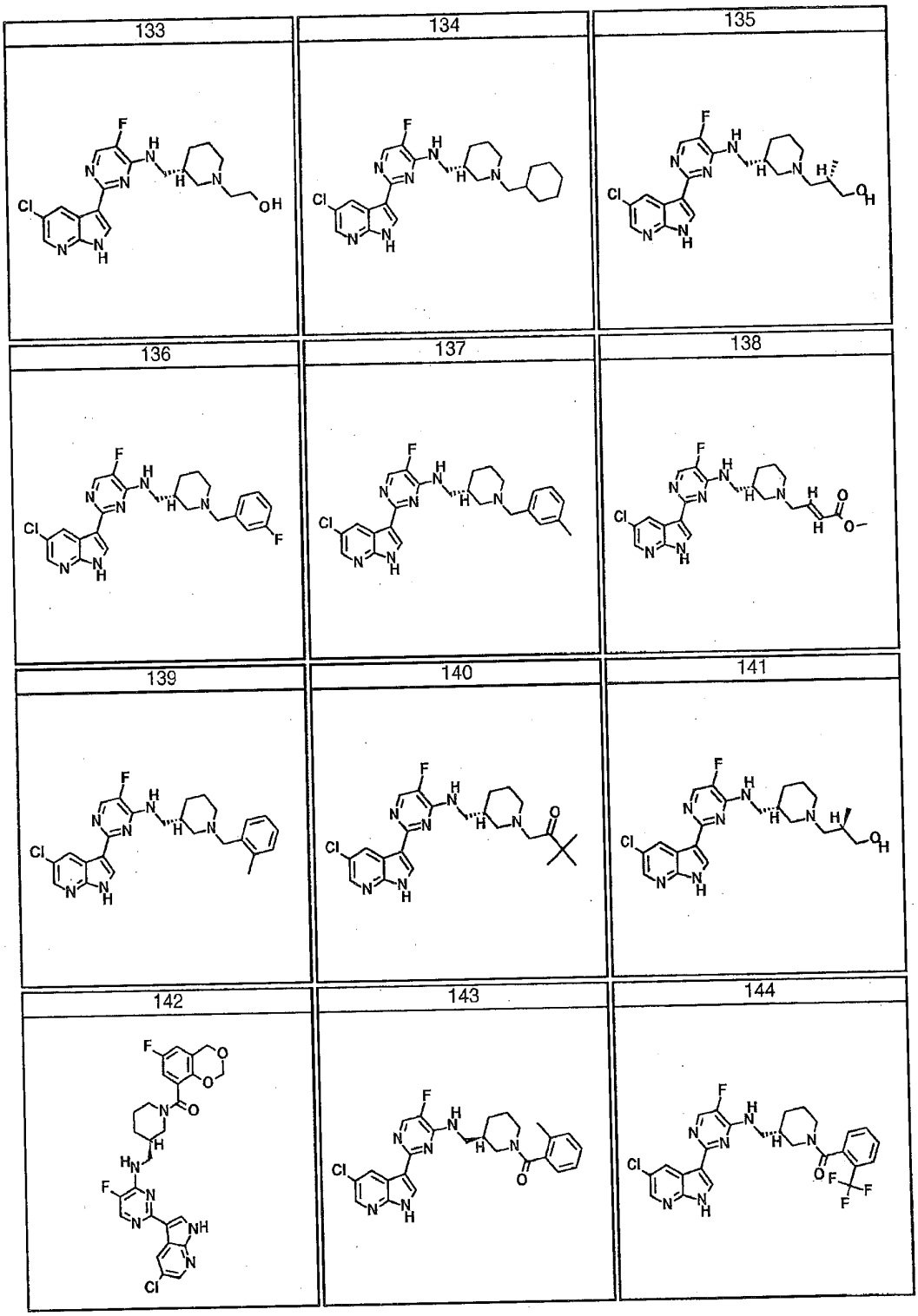


FIG. 3

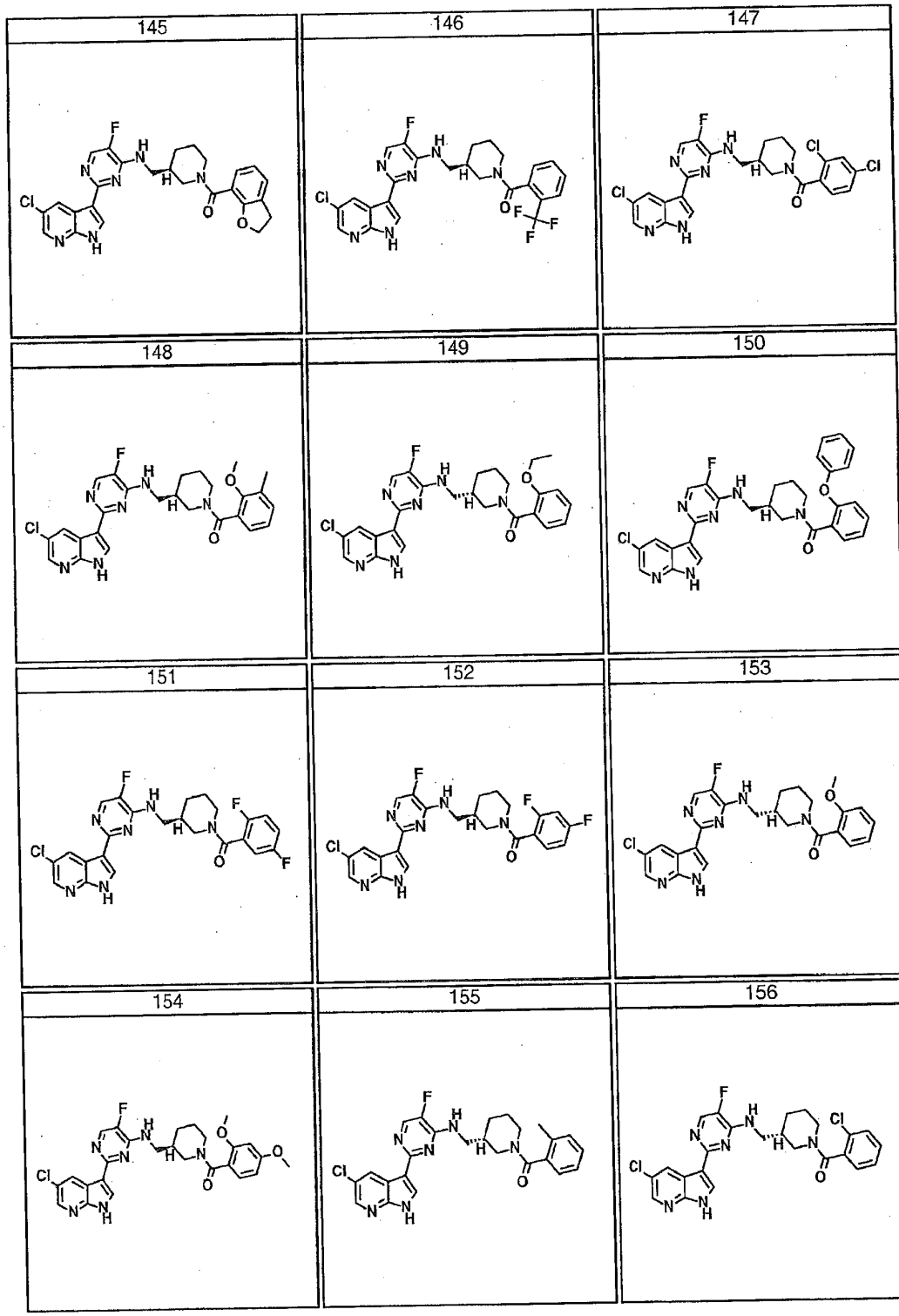


FIG. 3

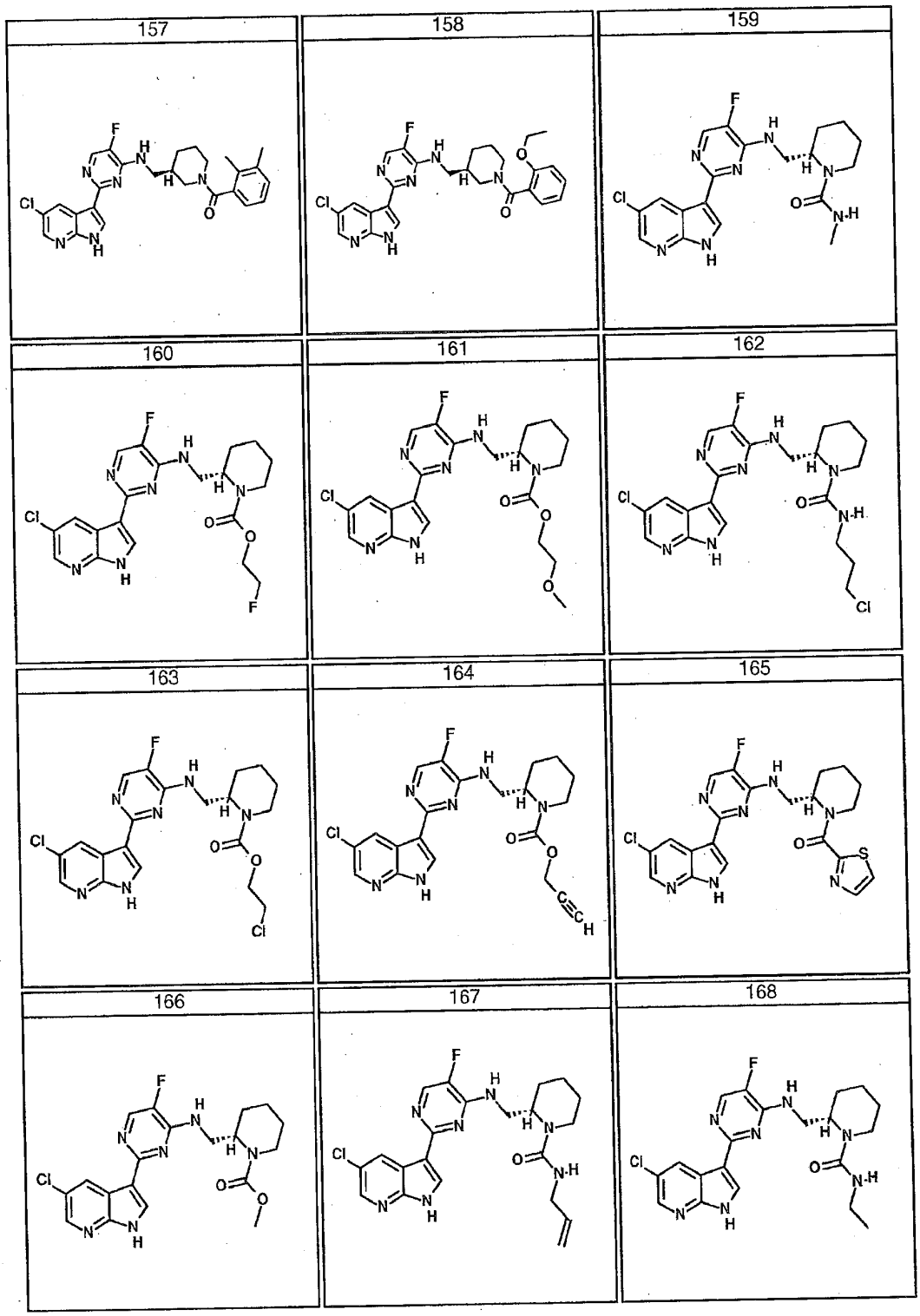


FIG. 3

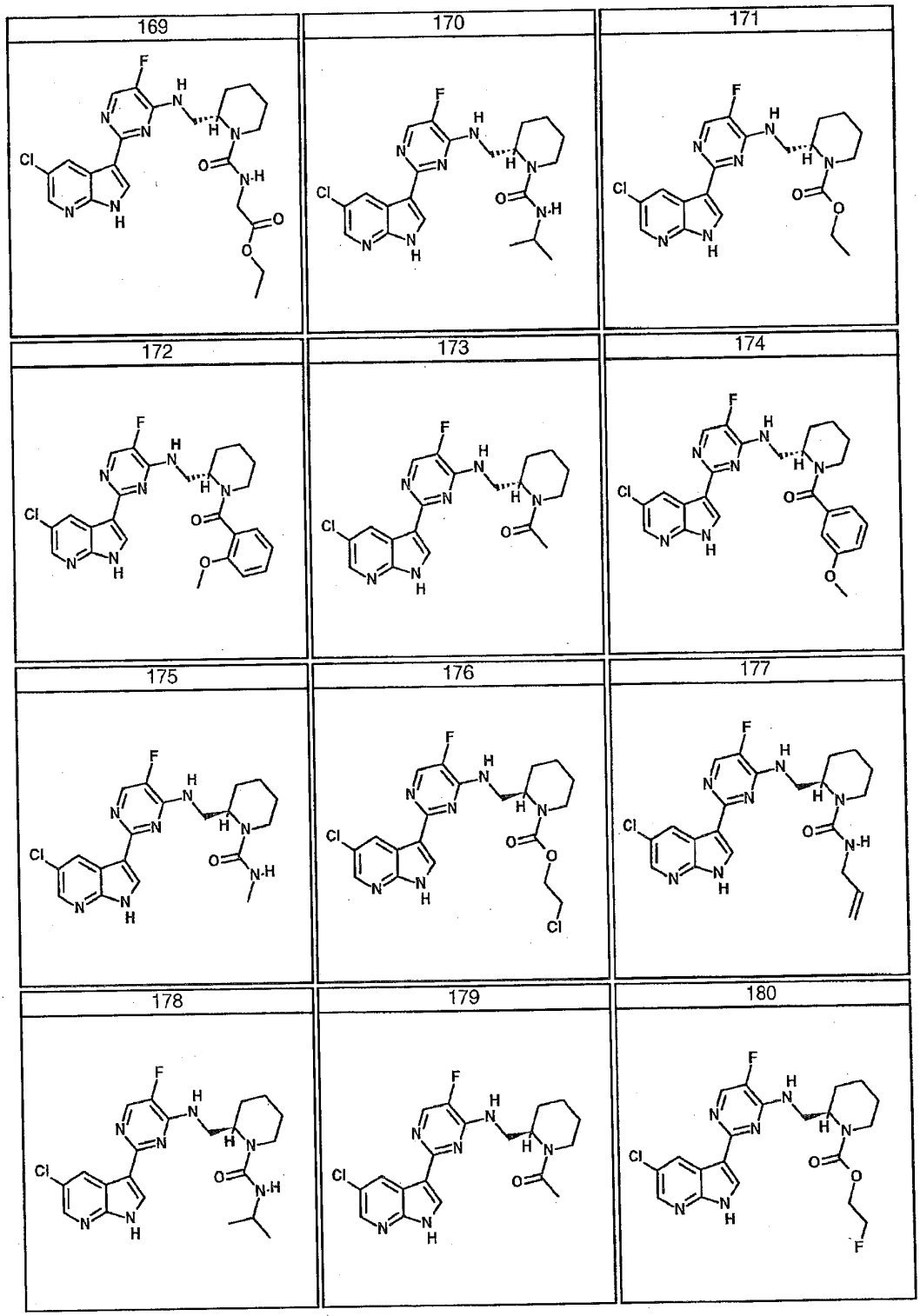


FIG. 3

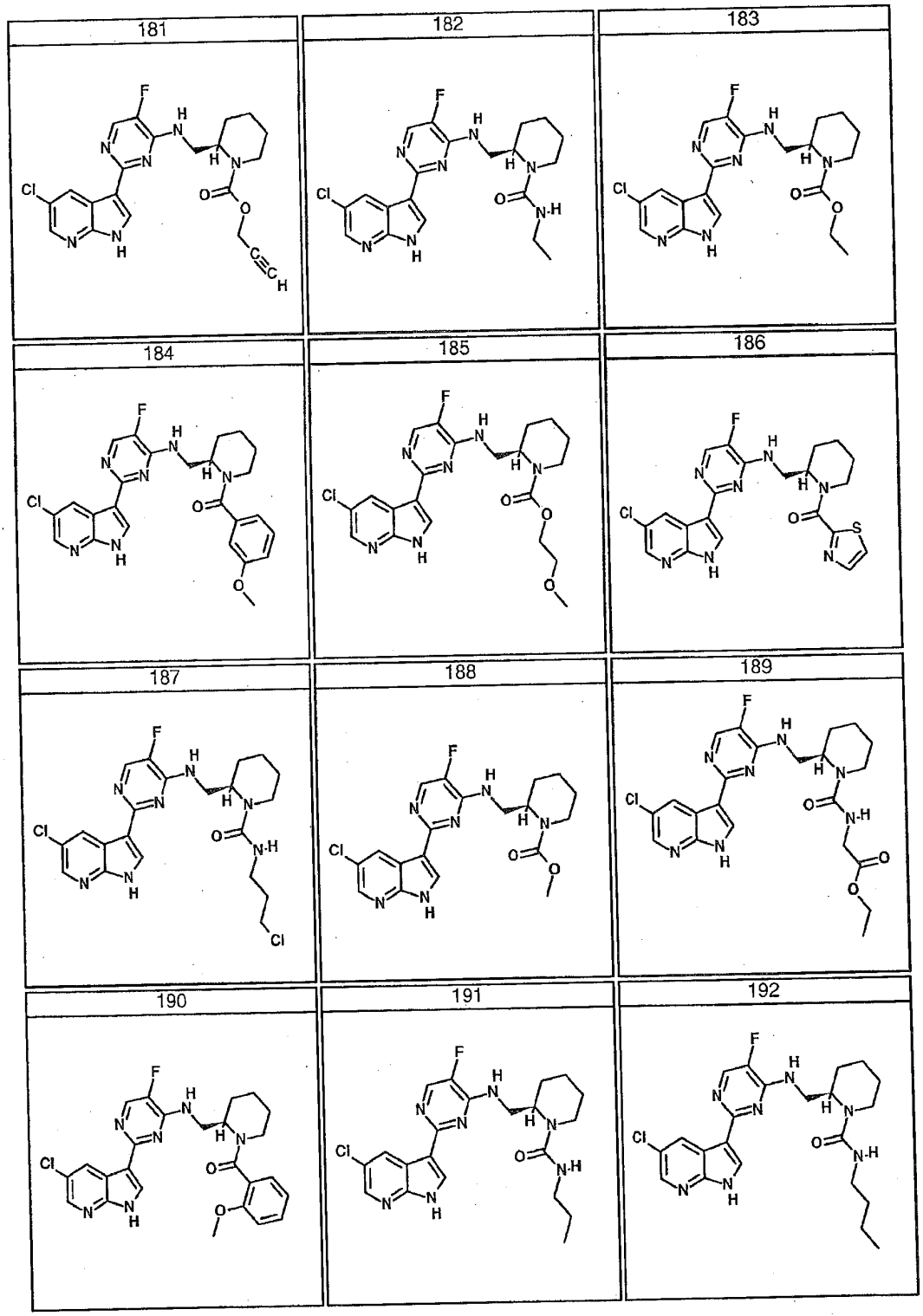


FIG. 3

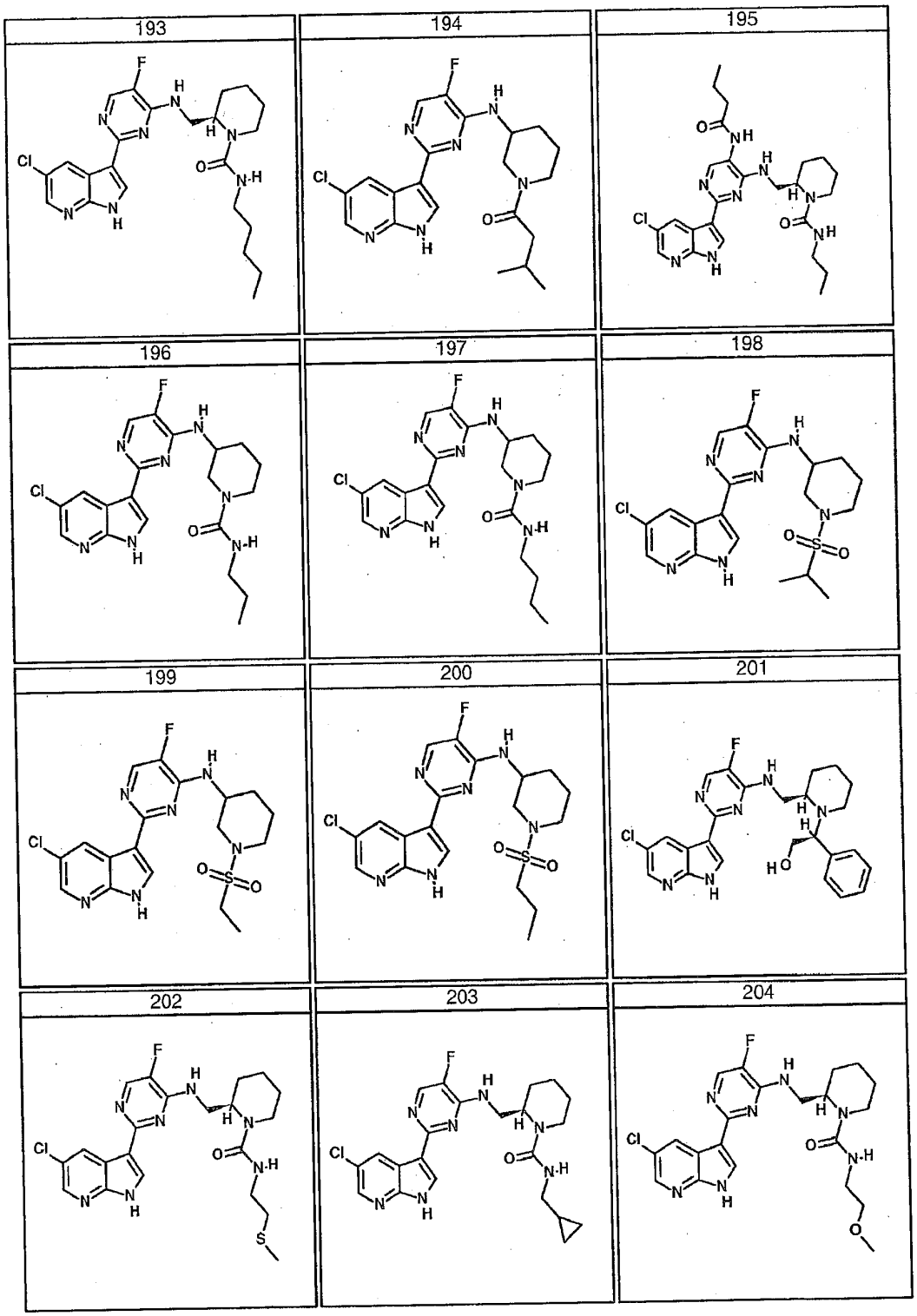


FIG. 3

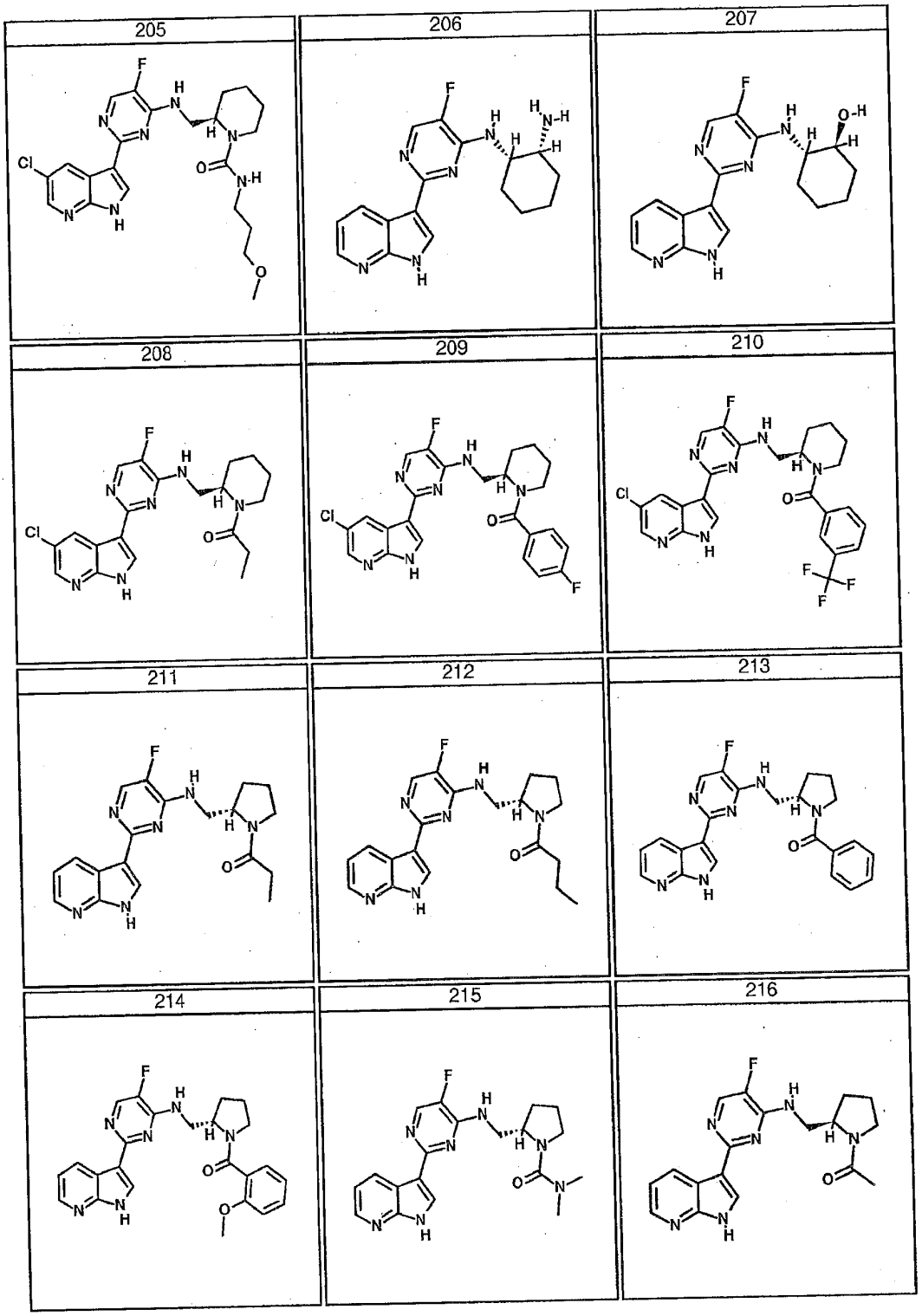


FIG. 3

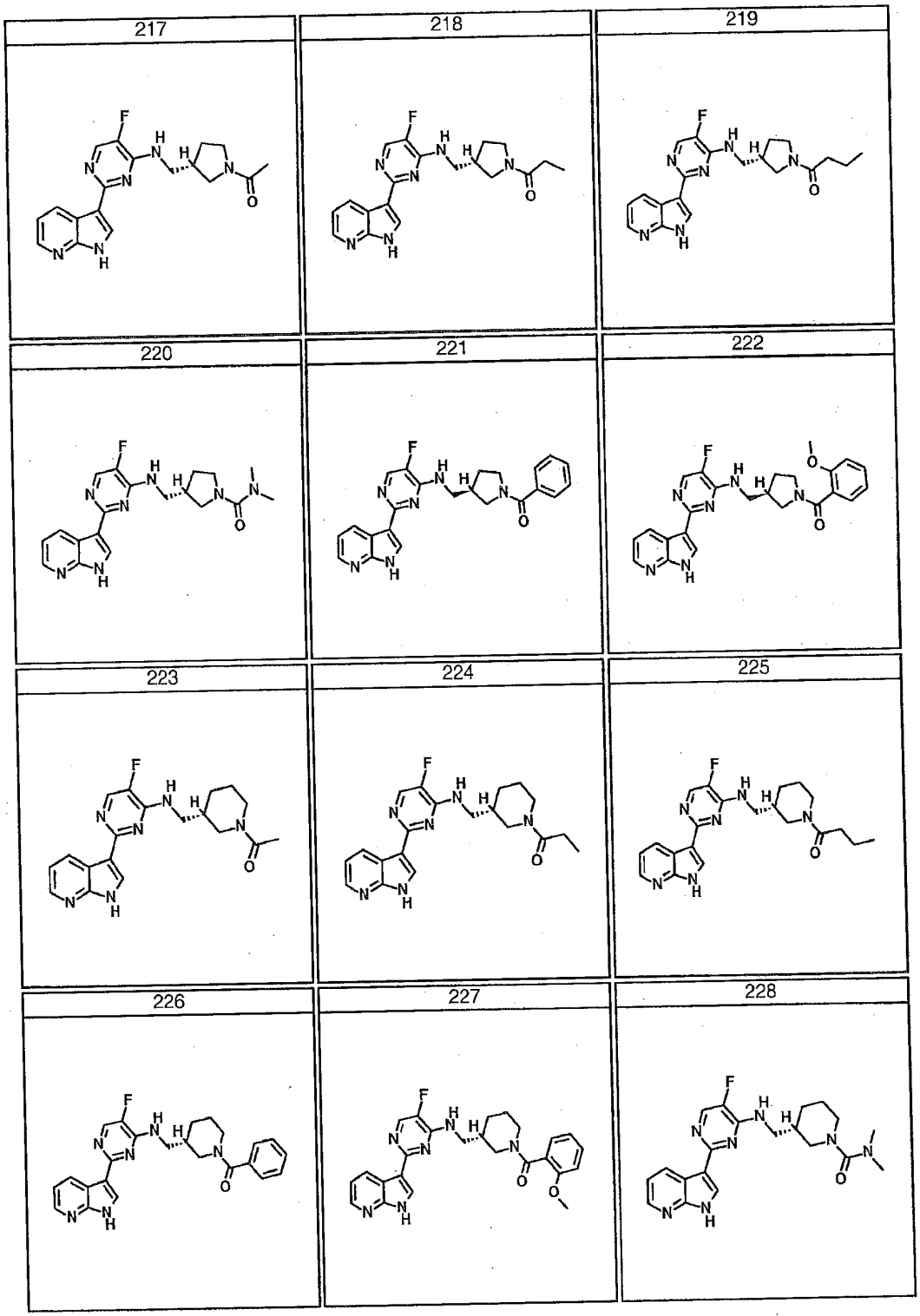


FIG. 3

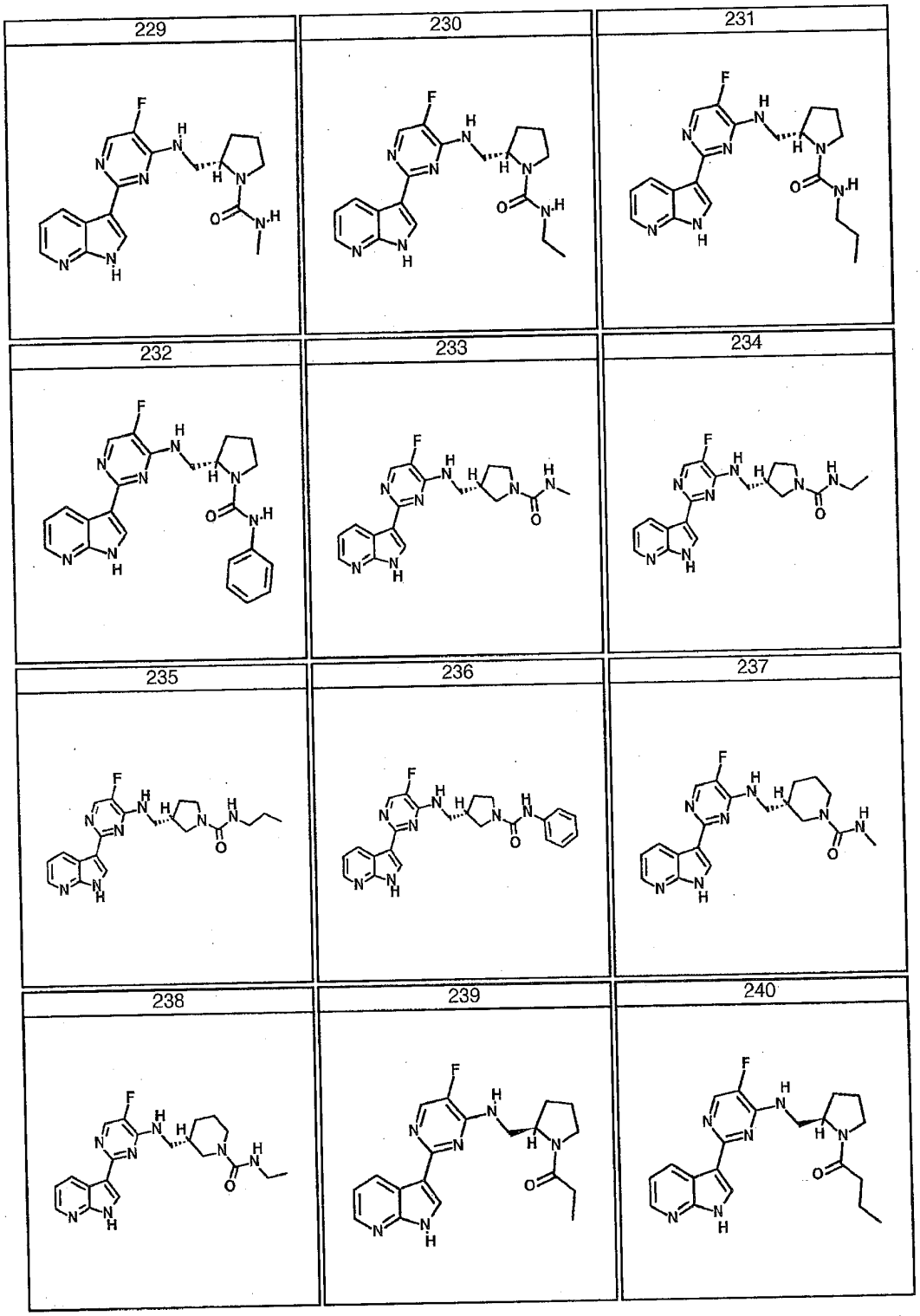


FIG. 3

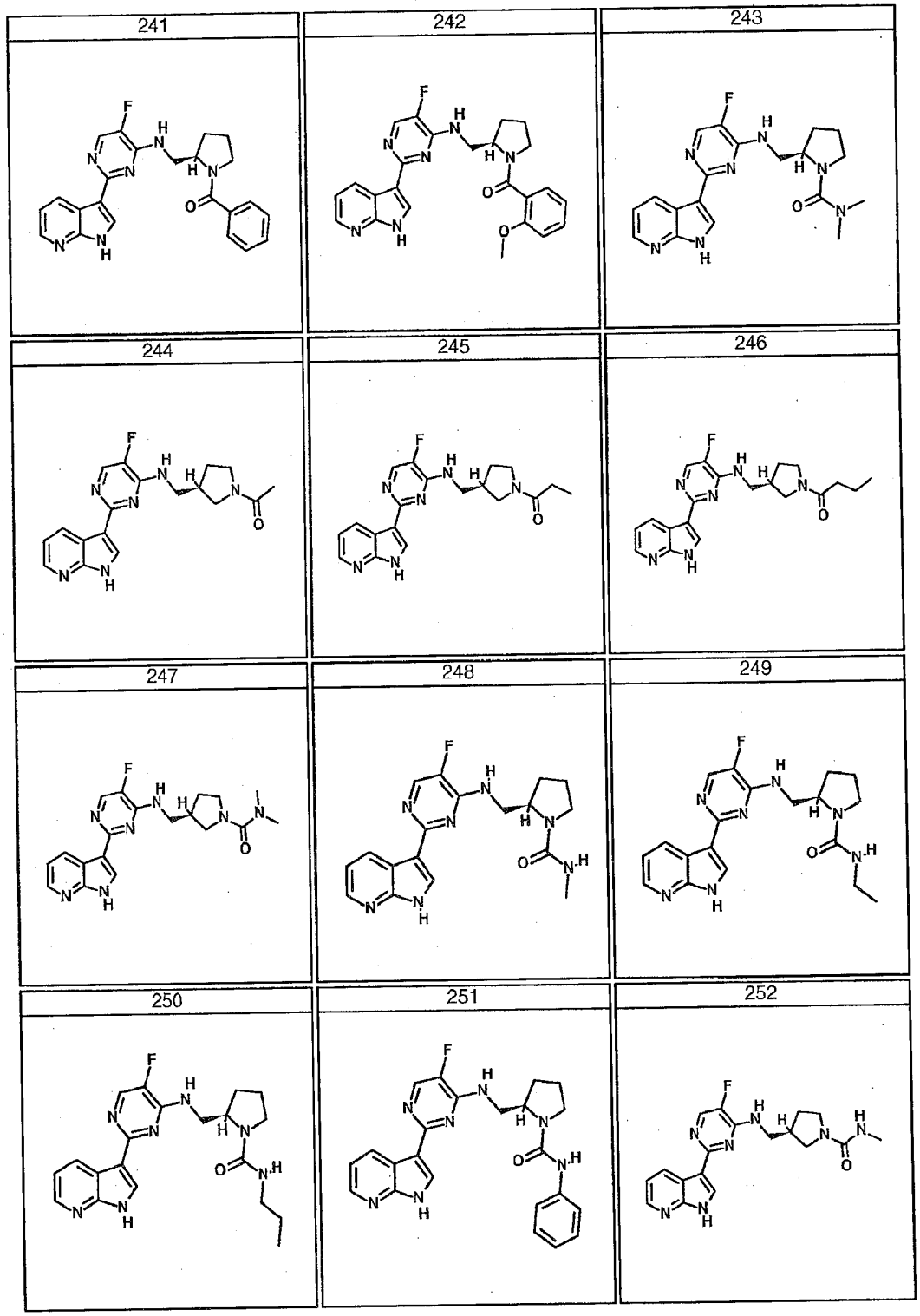


FIG. 3

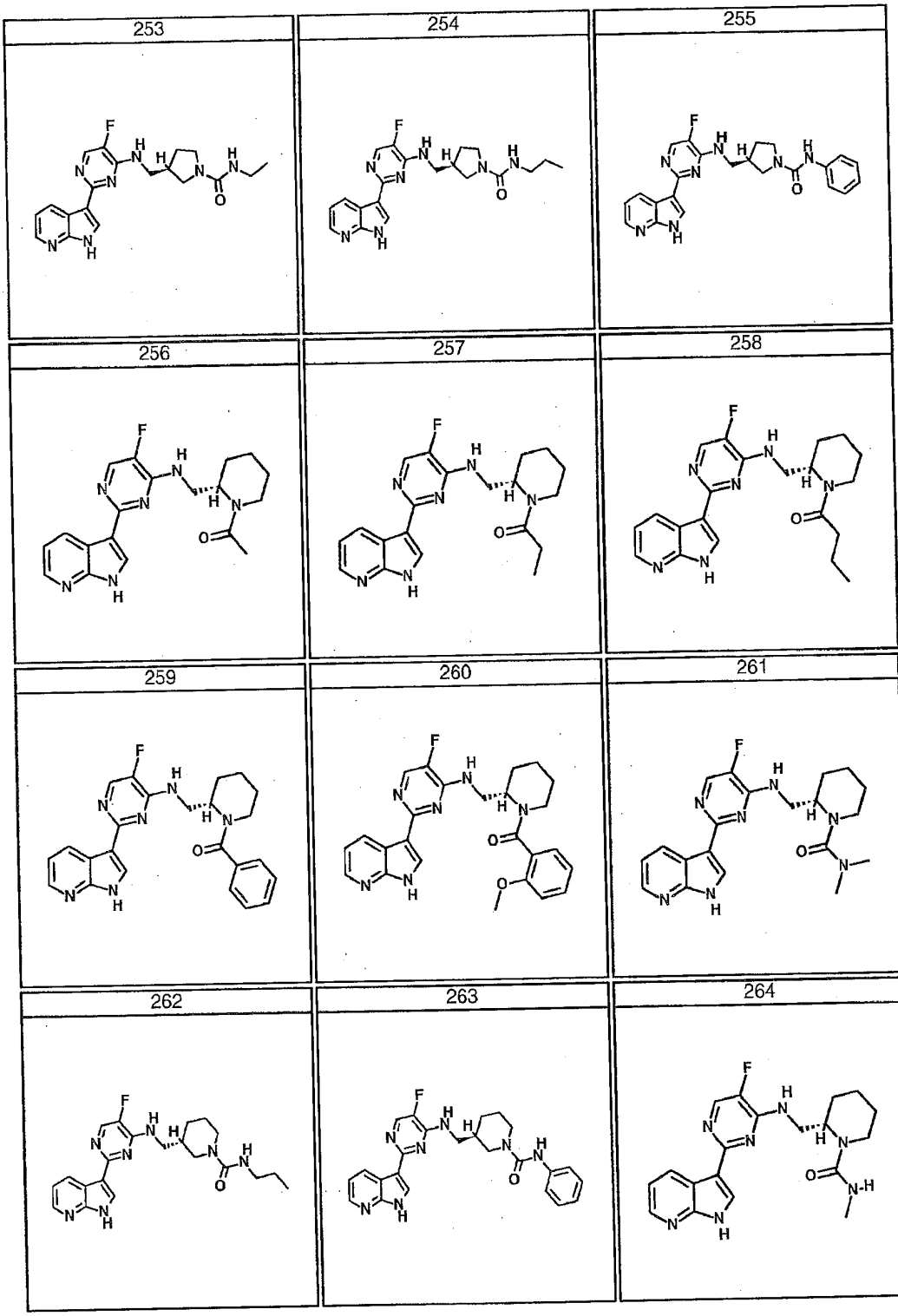


FIG. 3

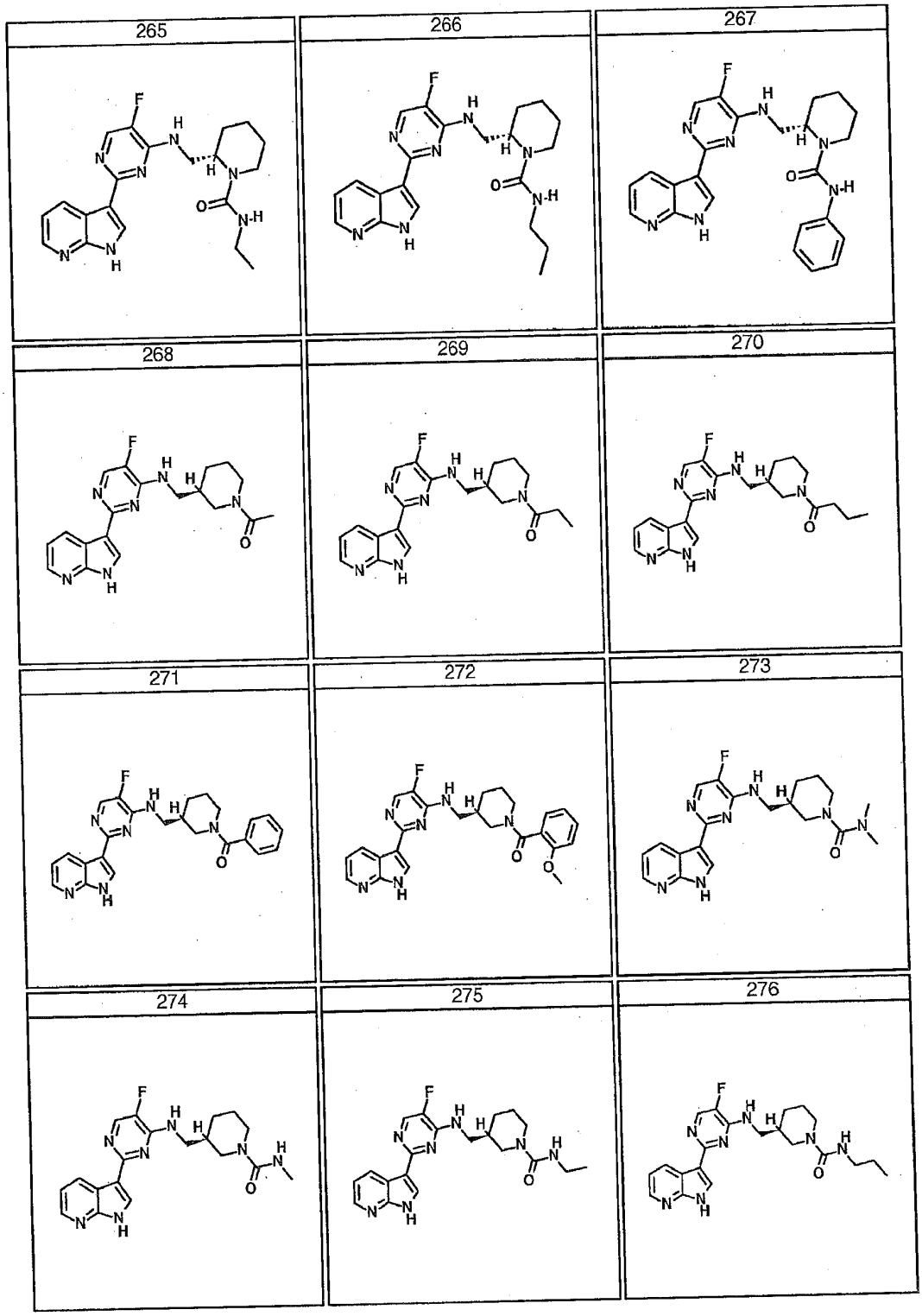


FIG. 3

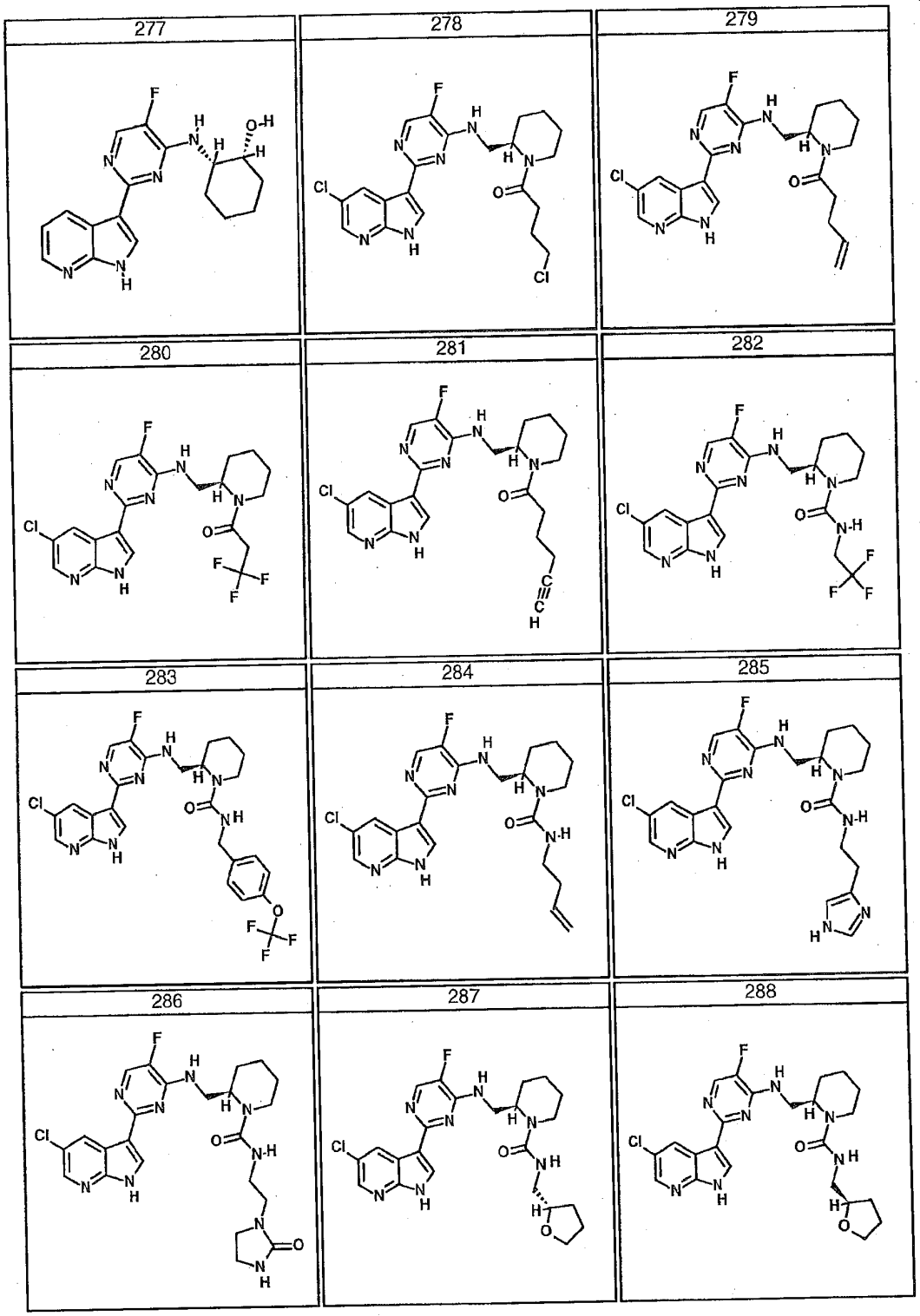


FIG. 3

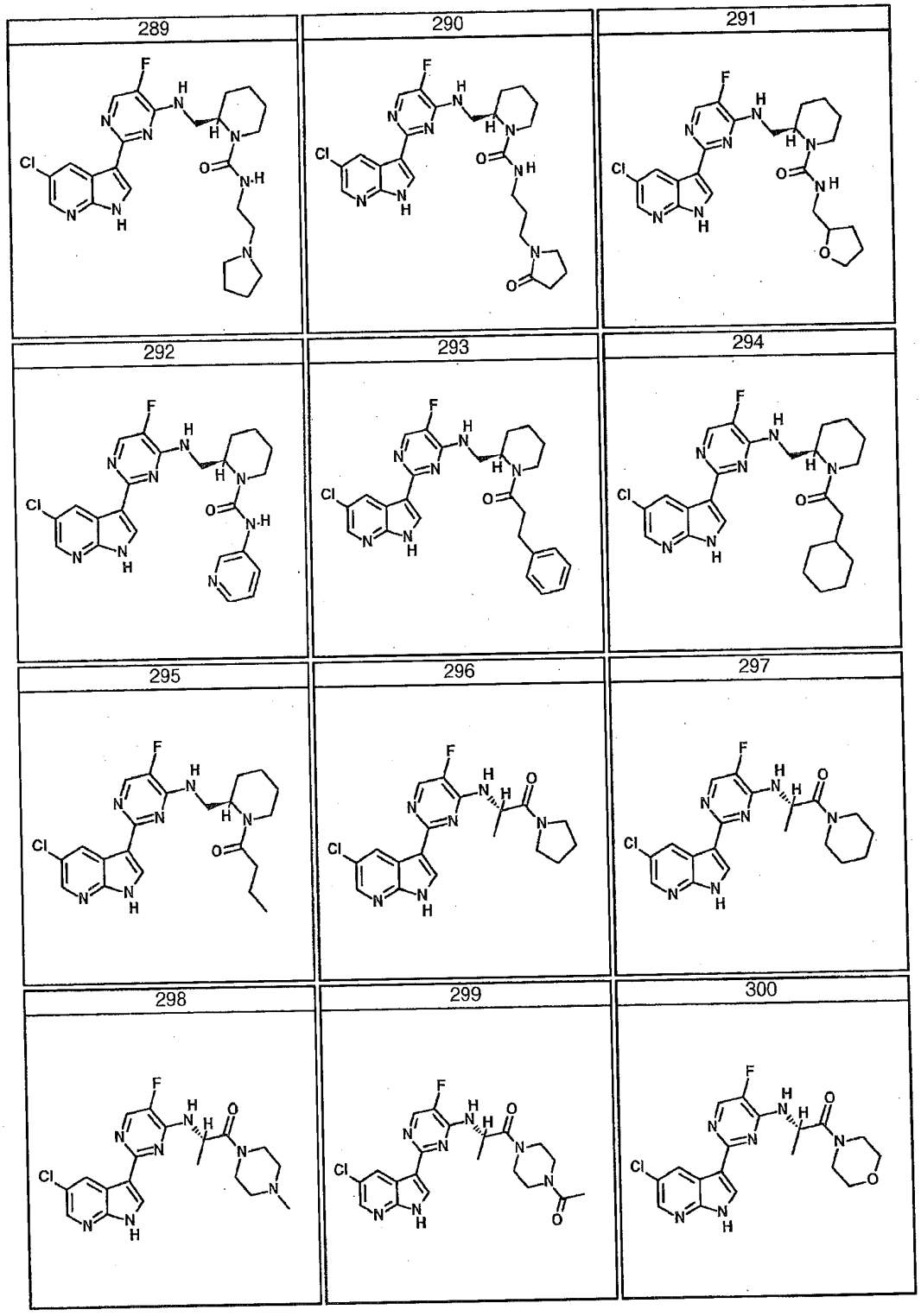


FIG. 3

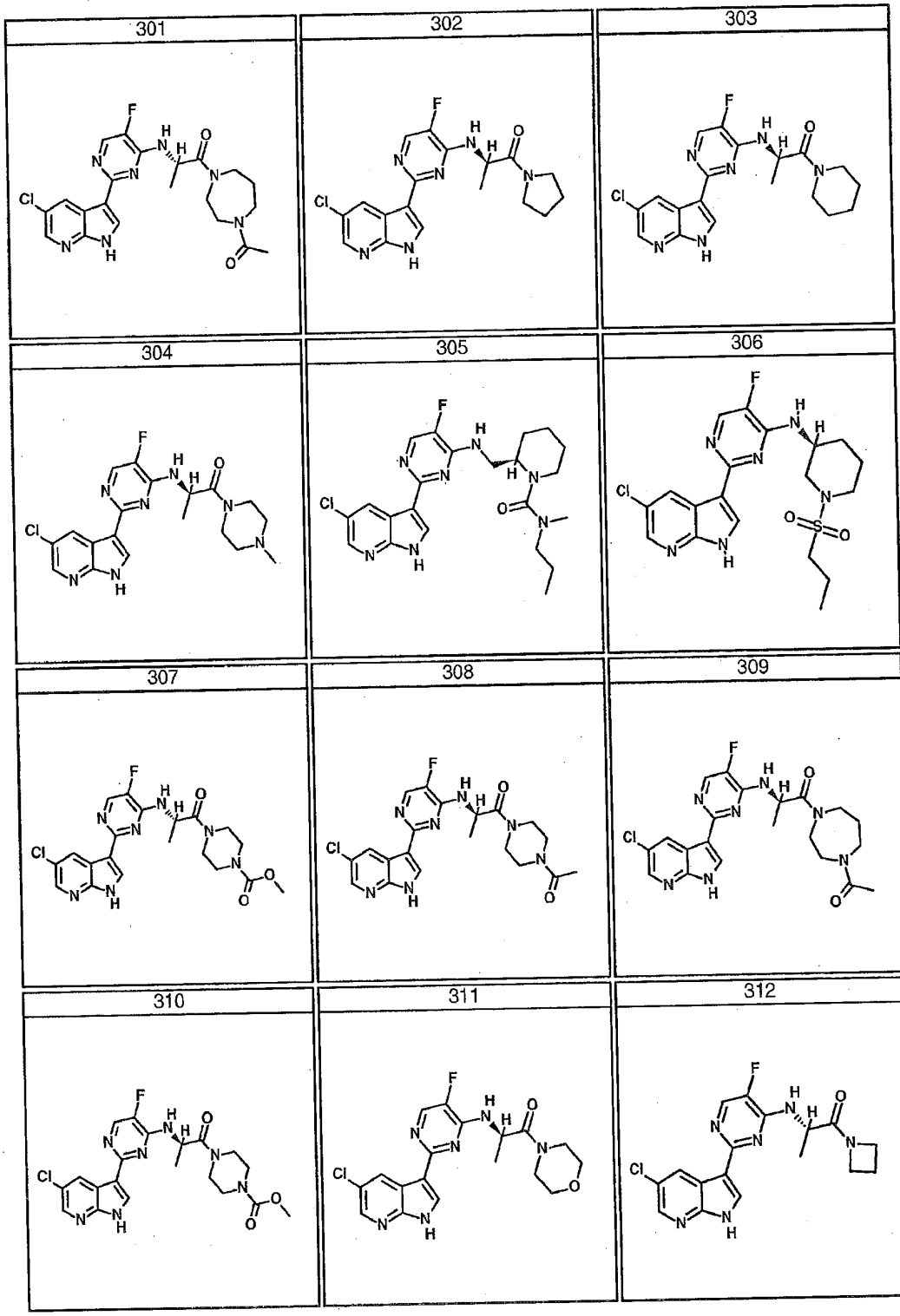


FIG. 3

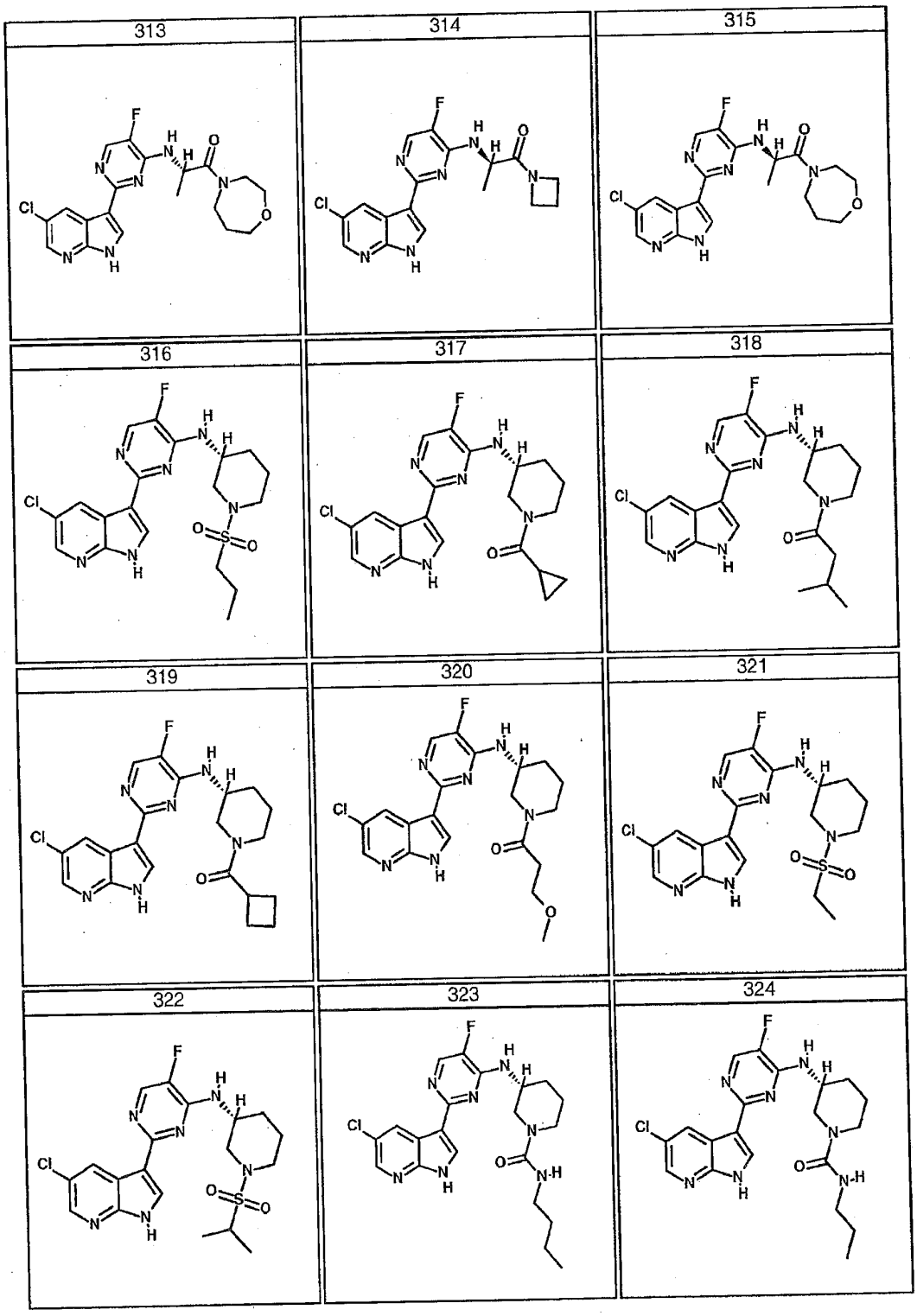


FIG. 3

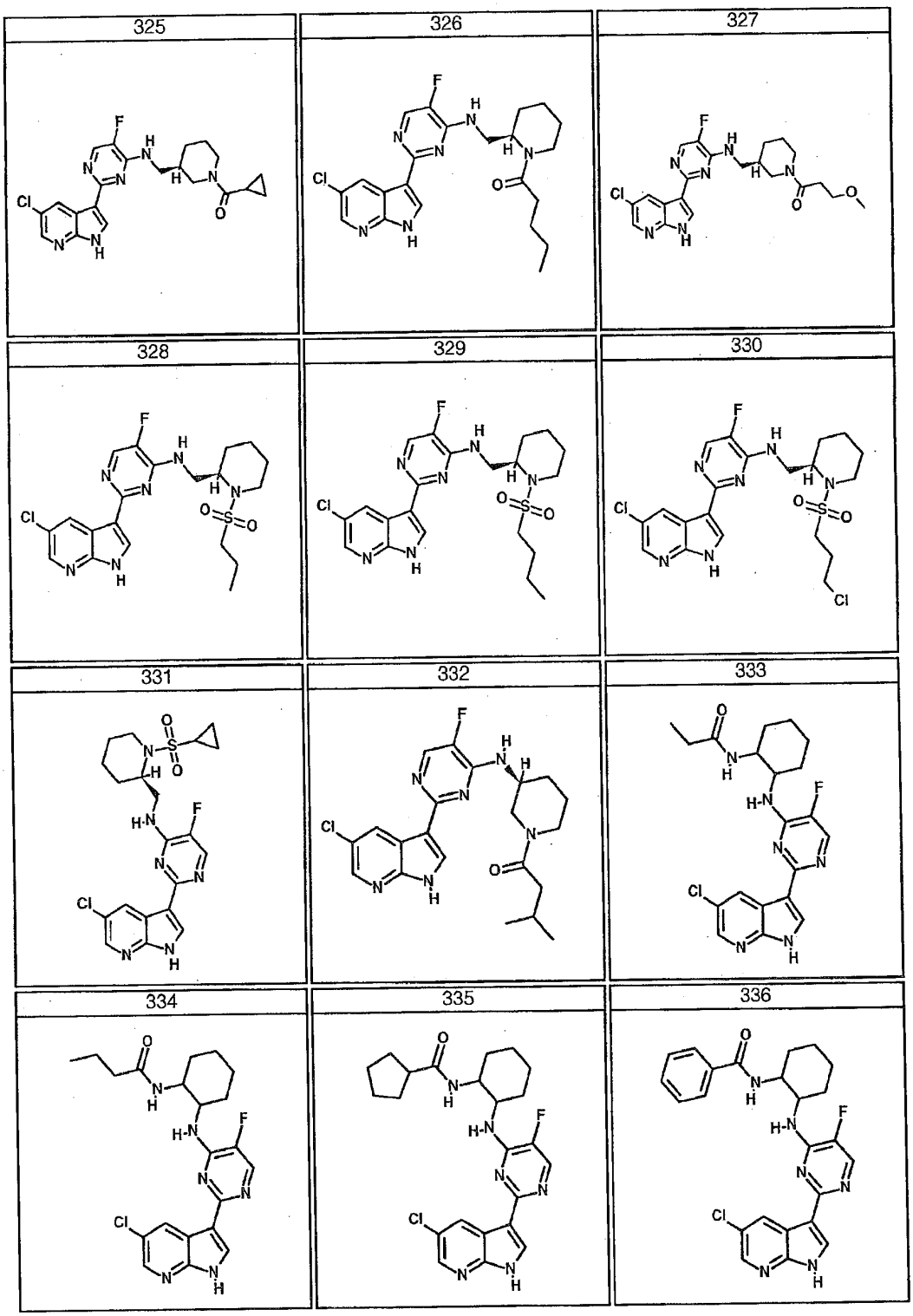


FIG. 3

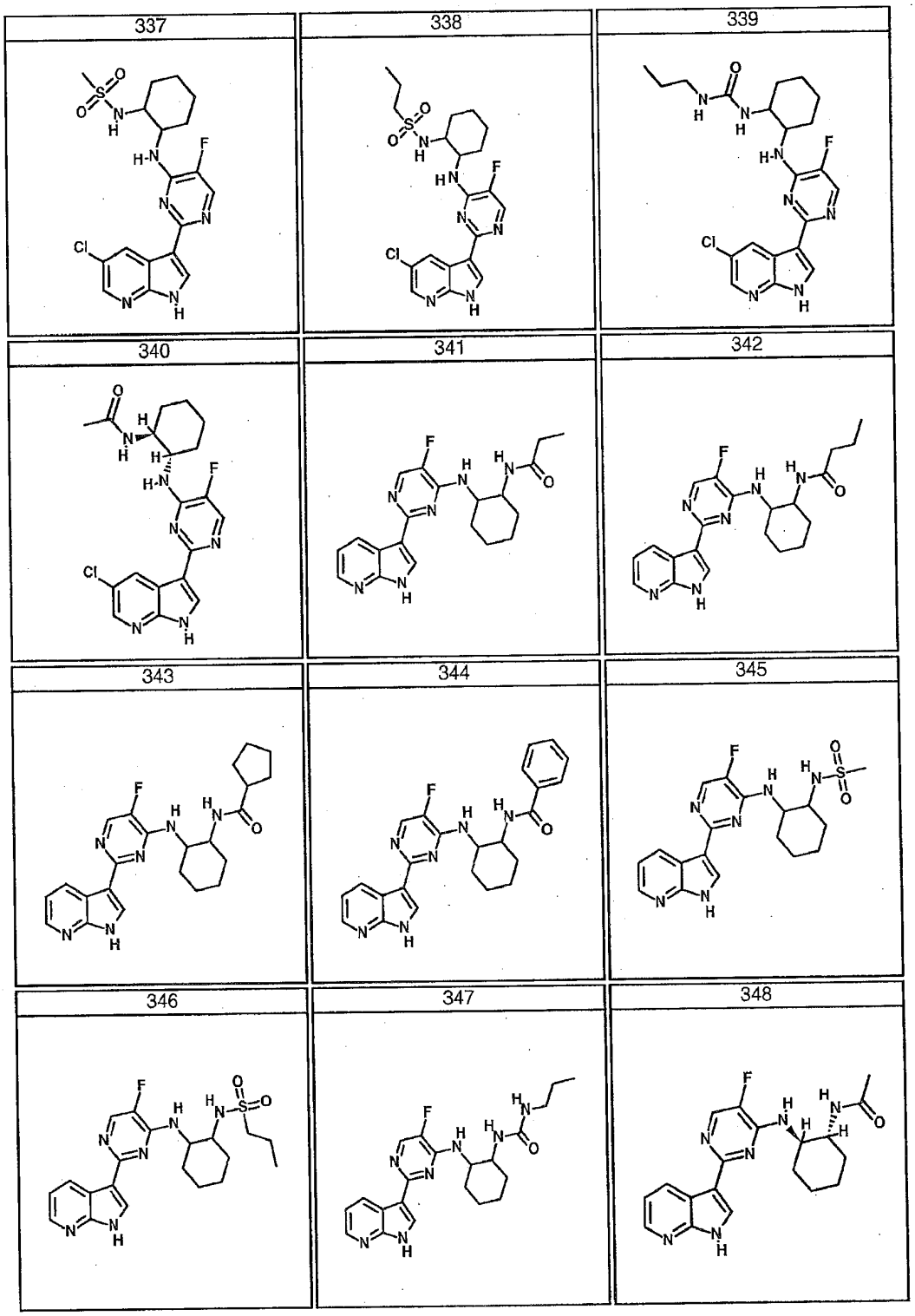


FIG. 3

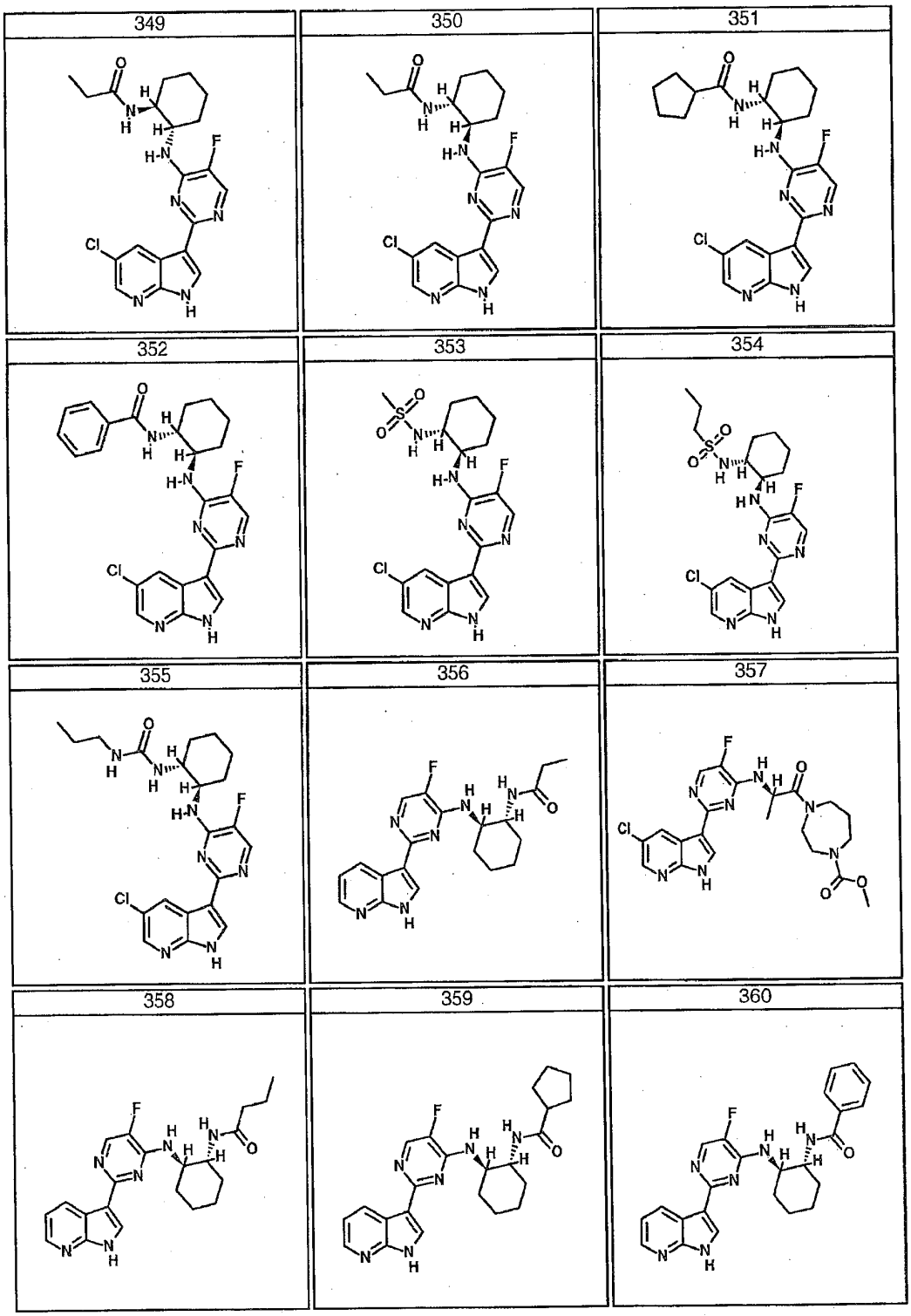


FIG. 3

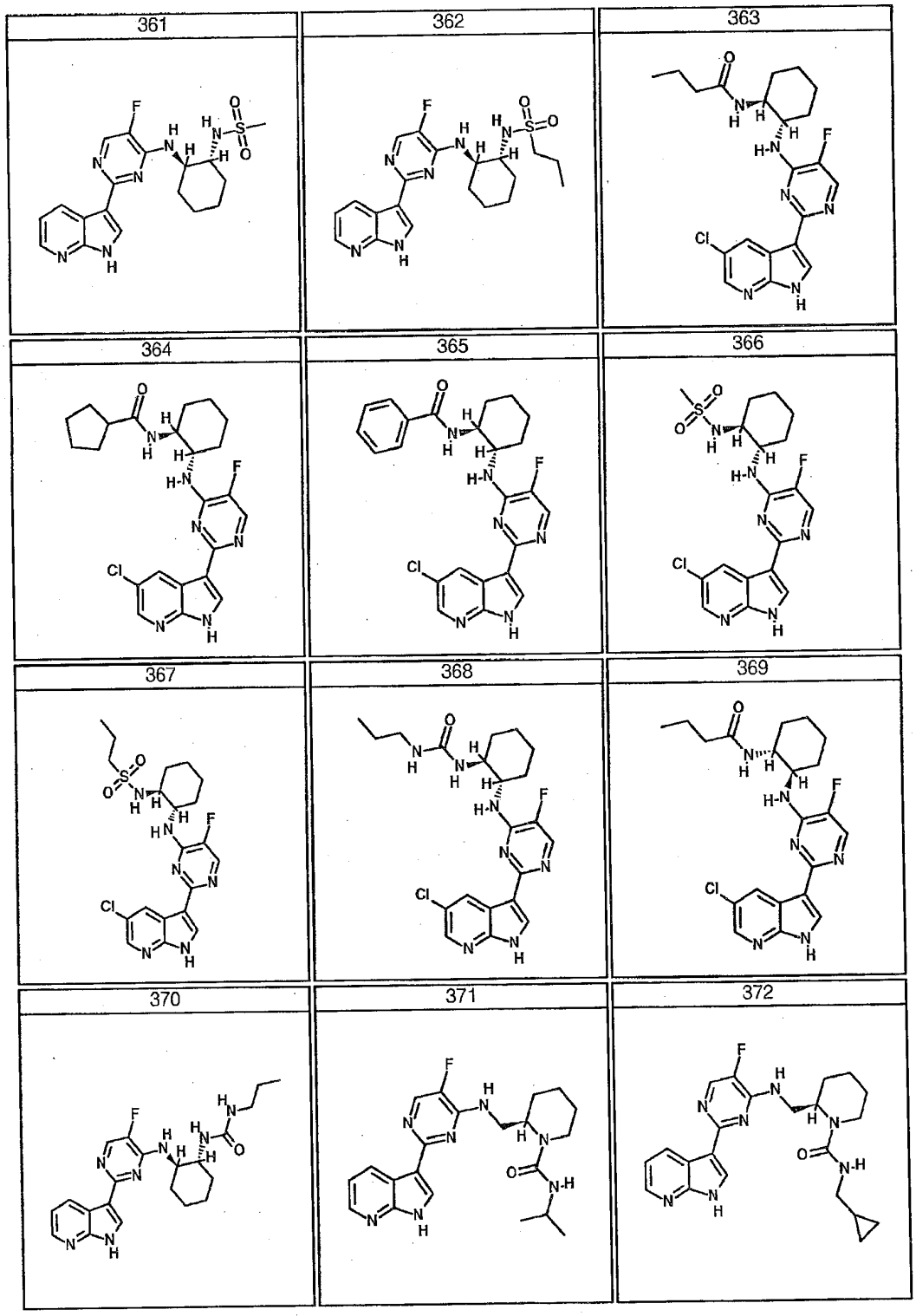


FIG. 3

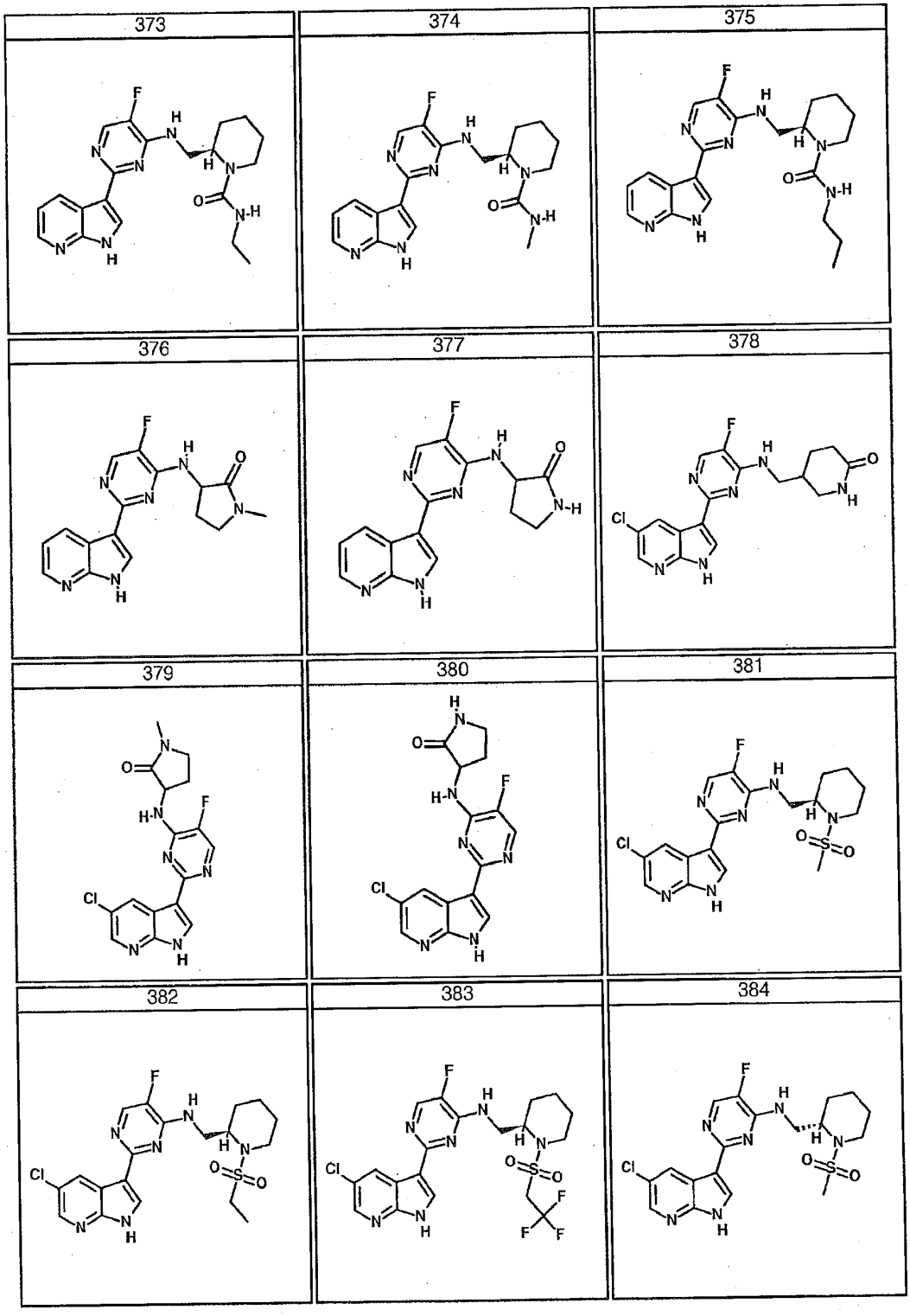


FIG. 3

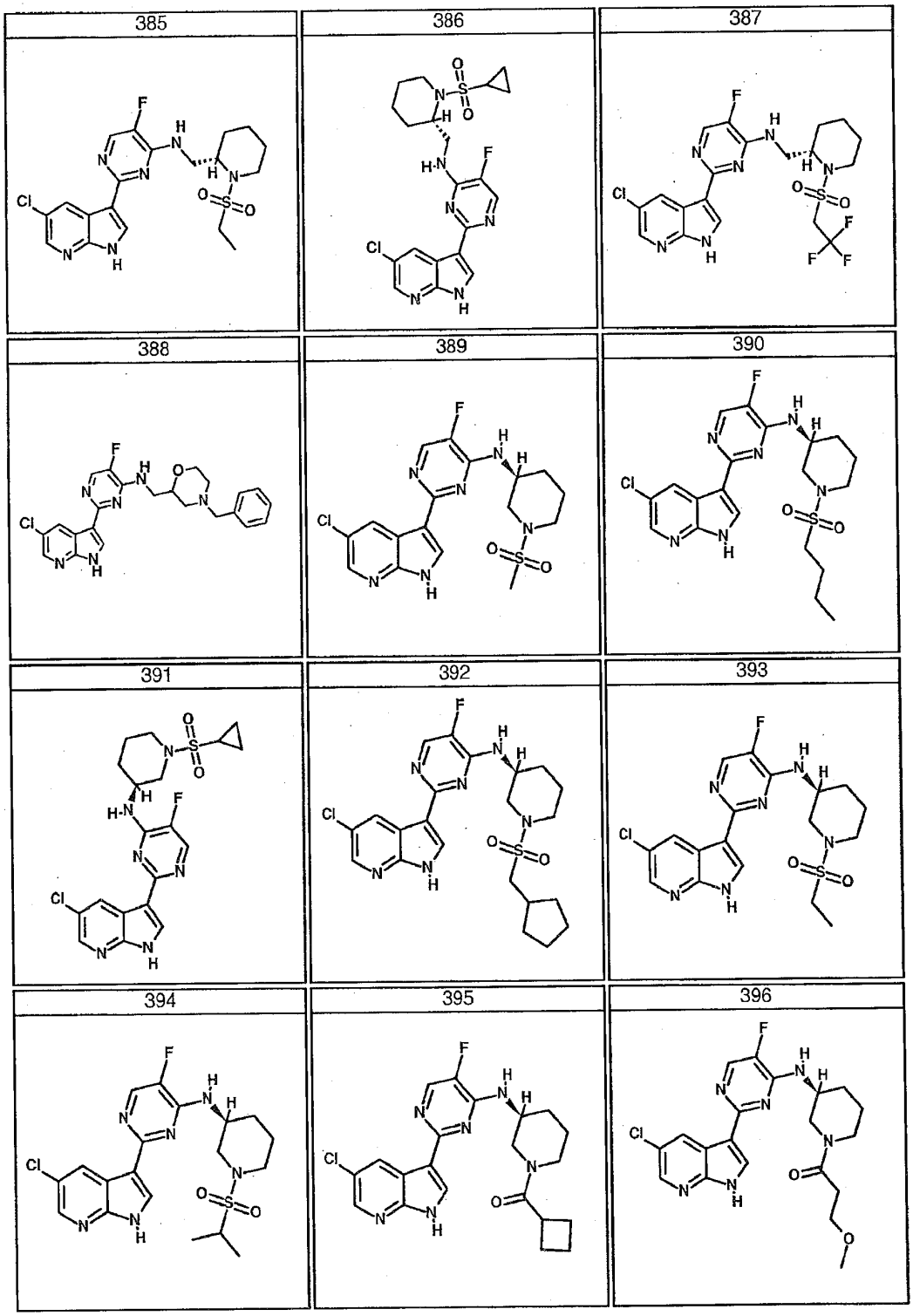


FIG. 3

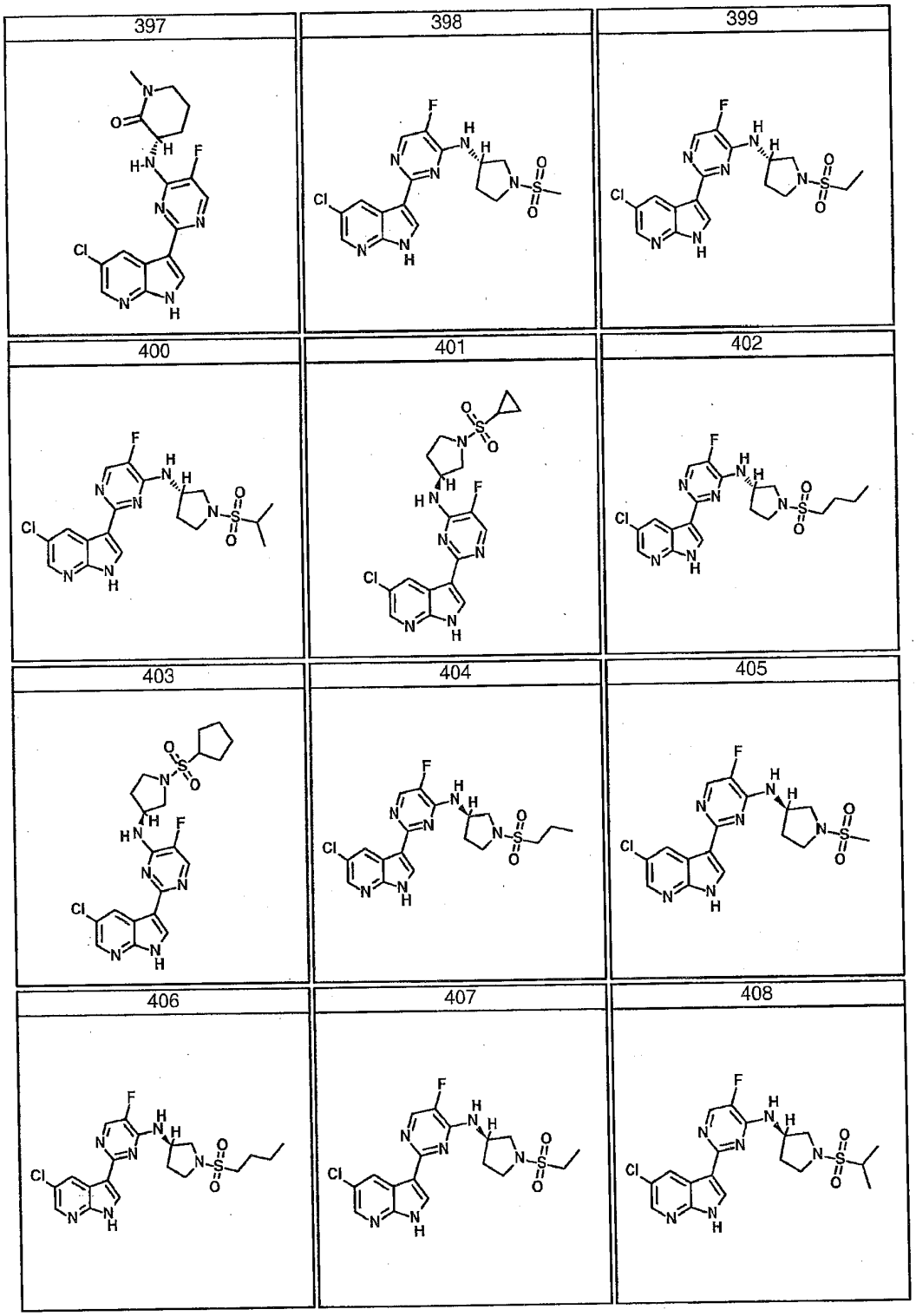


FIG. 3

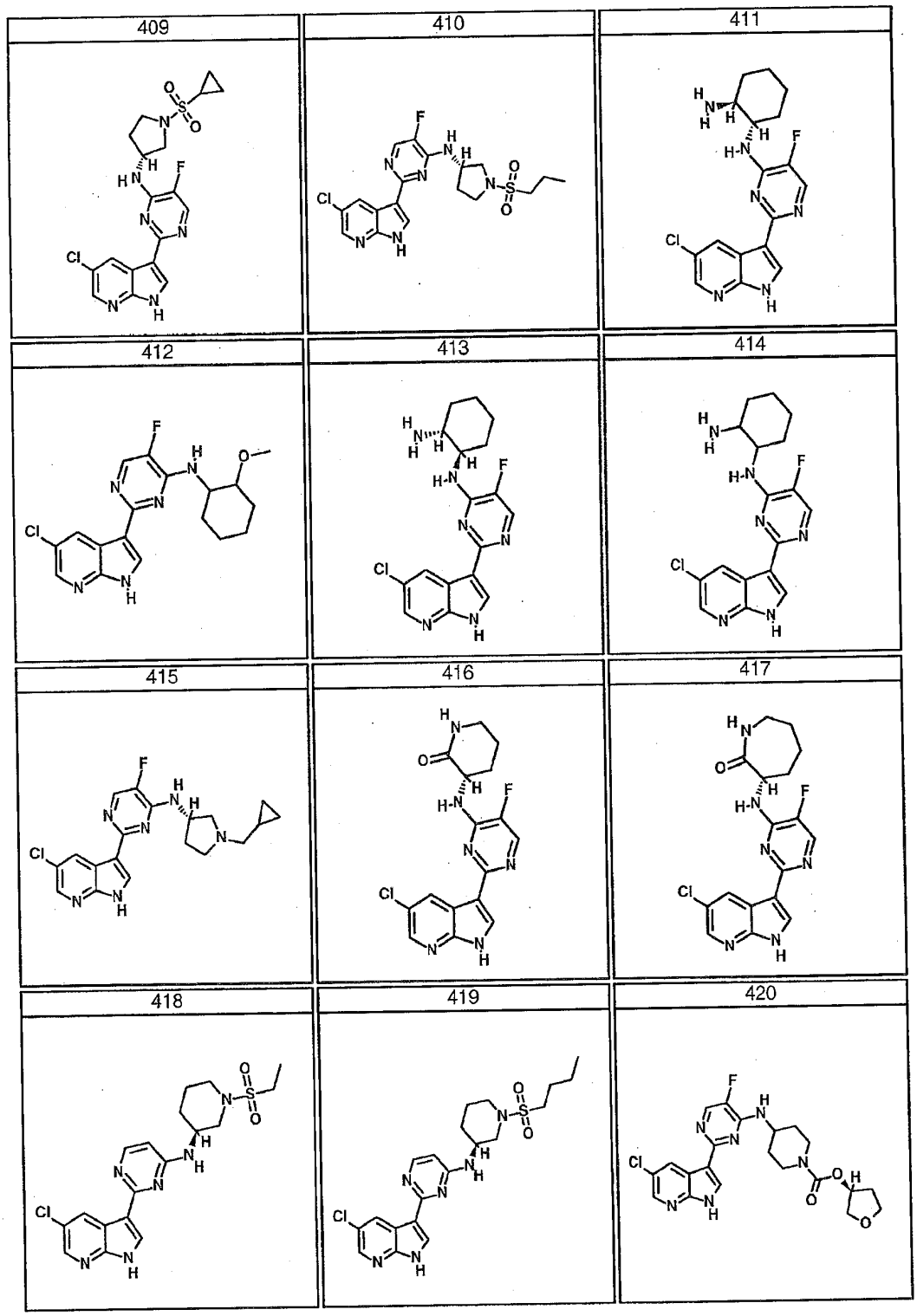


FIG. 3

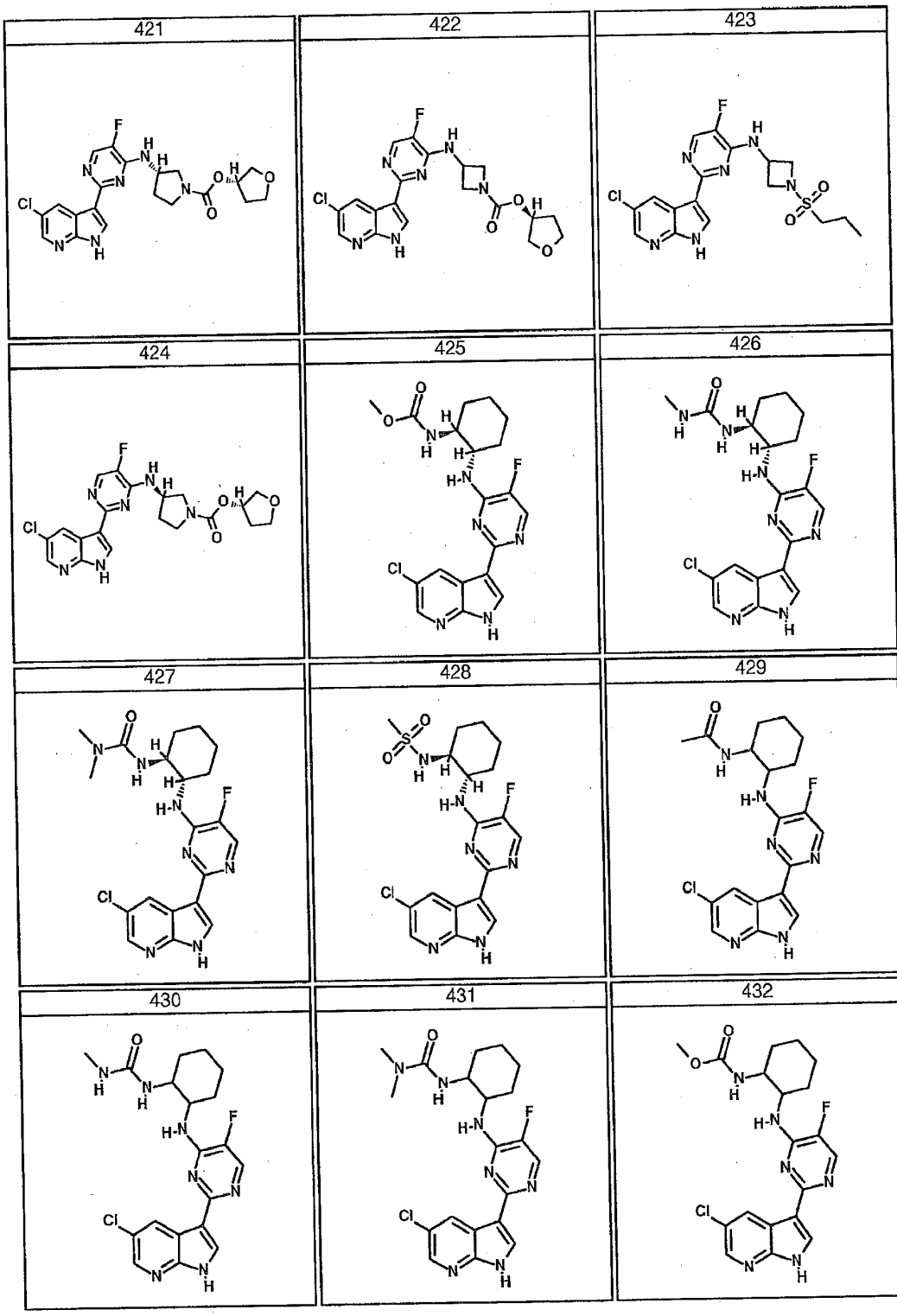


FIG. 3

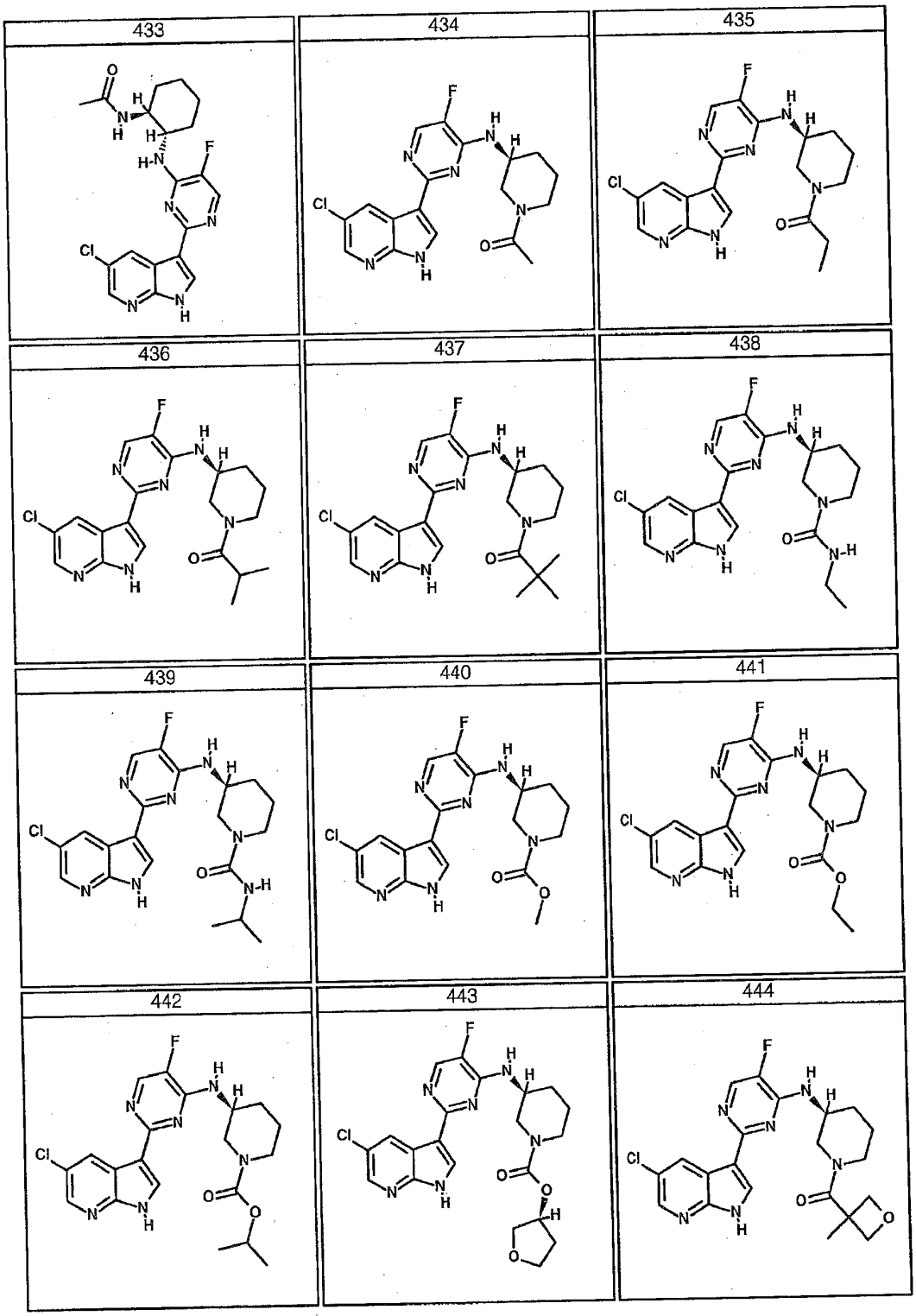


FIG. 3

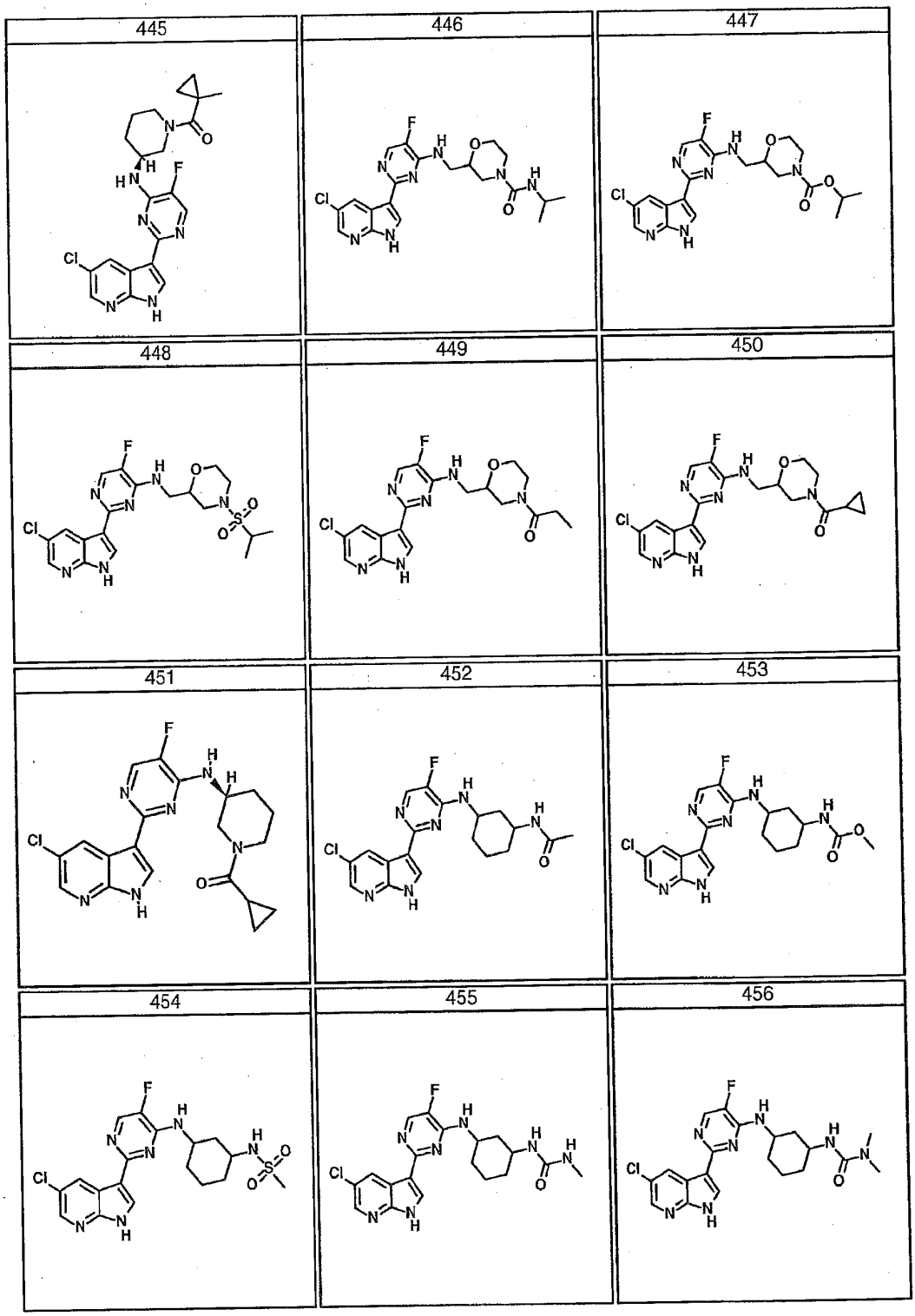


FIG. 3

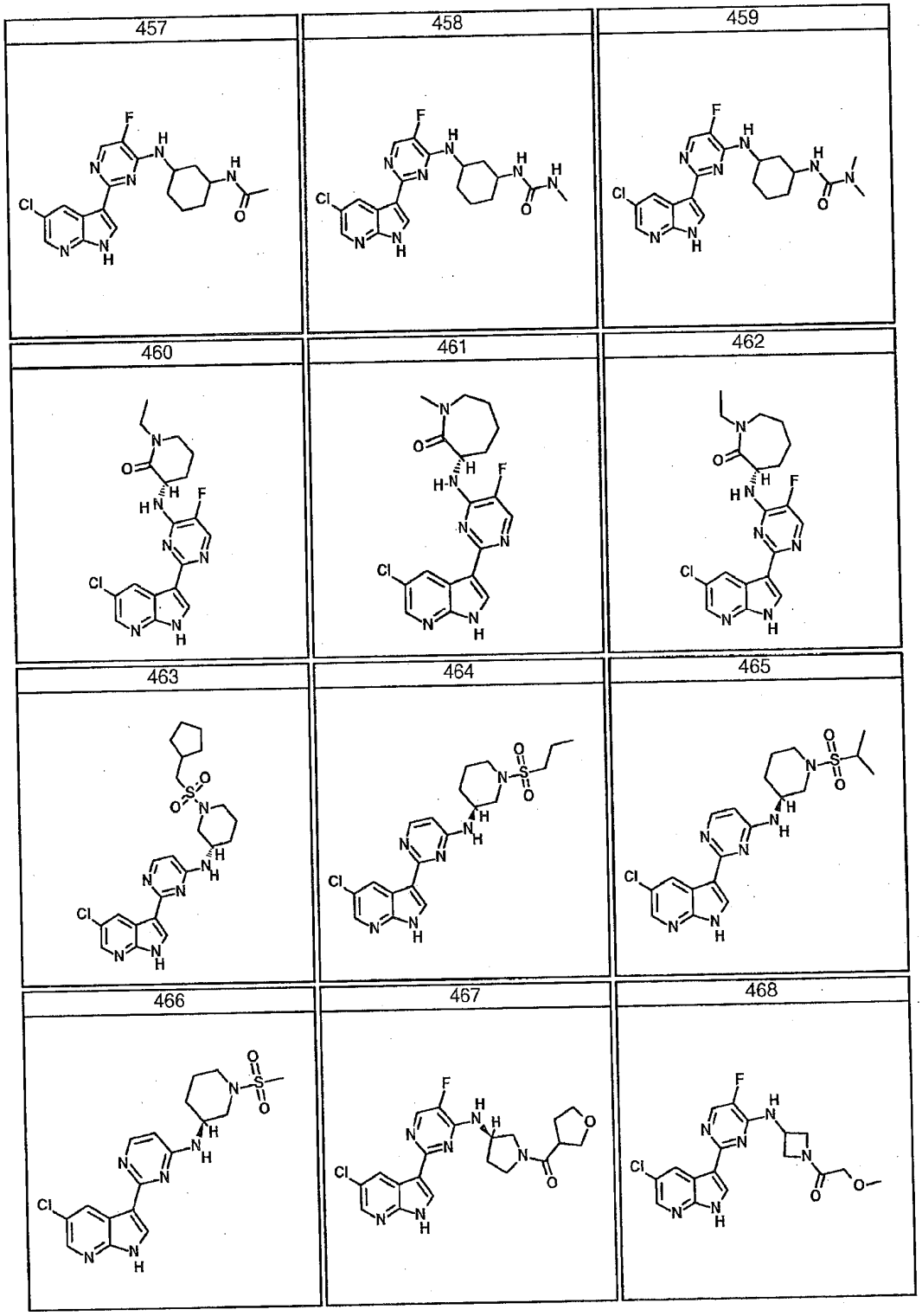


FIG. 3

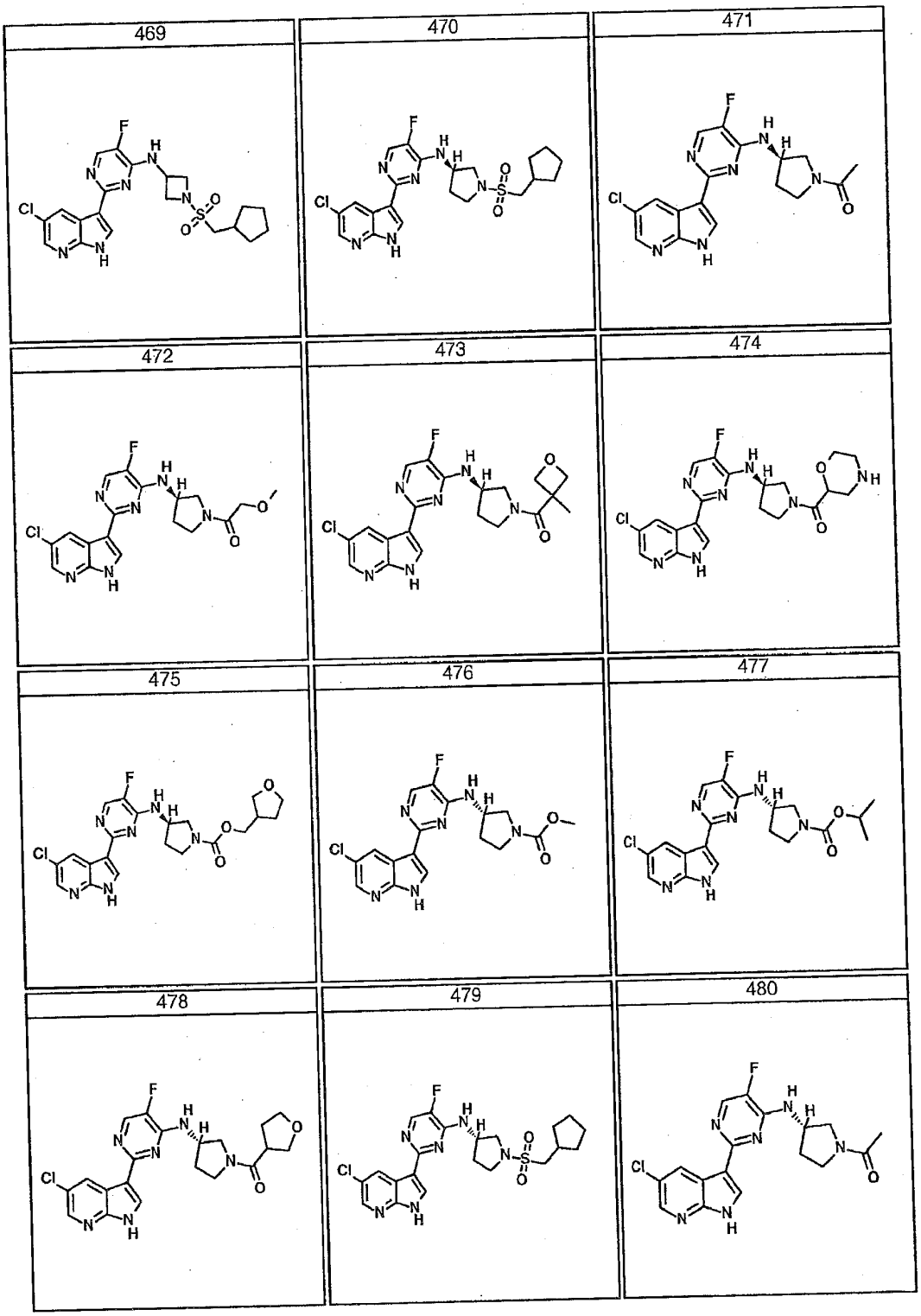


FIG. 3

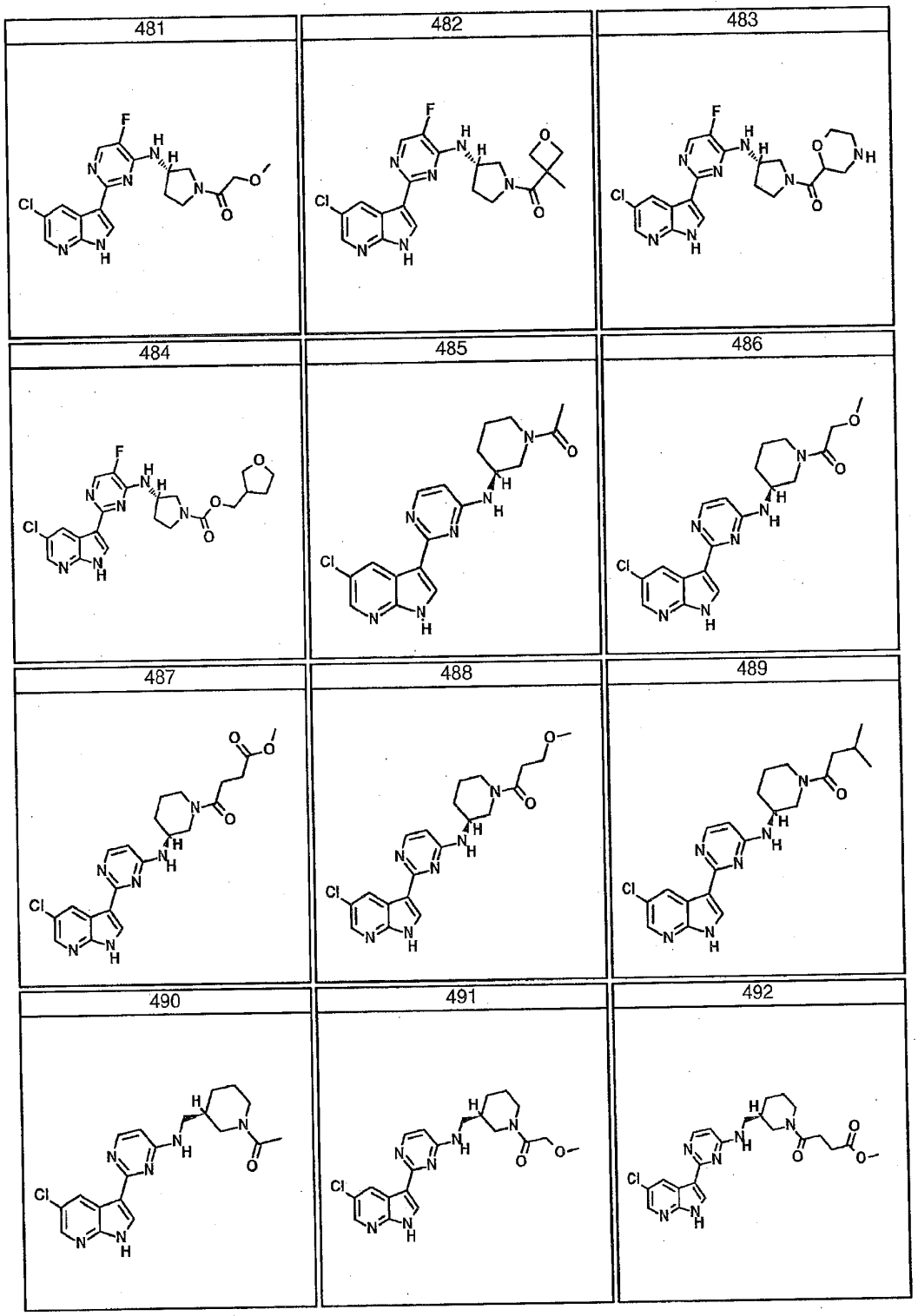


FIG. 3

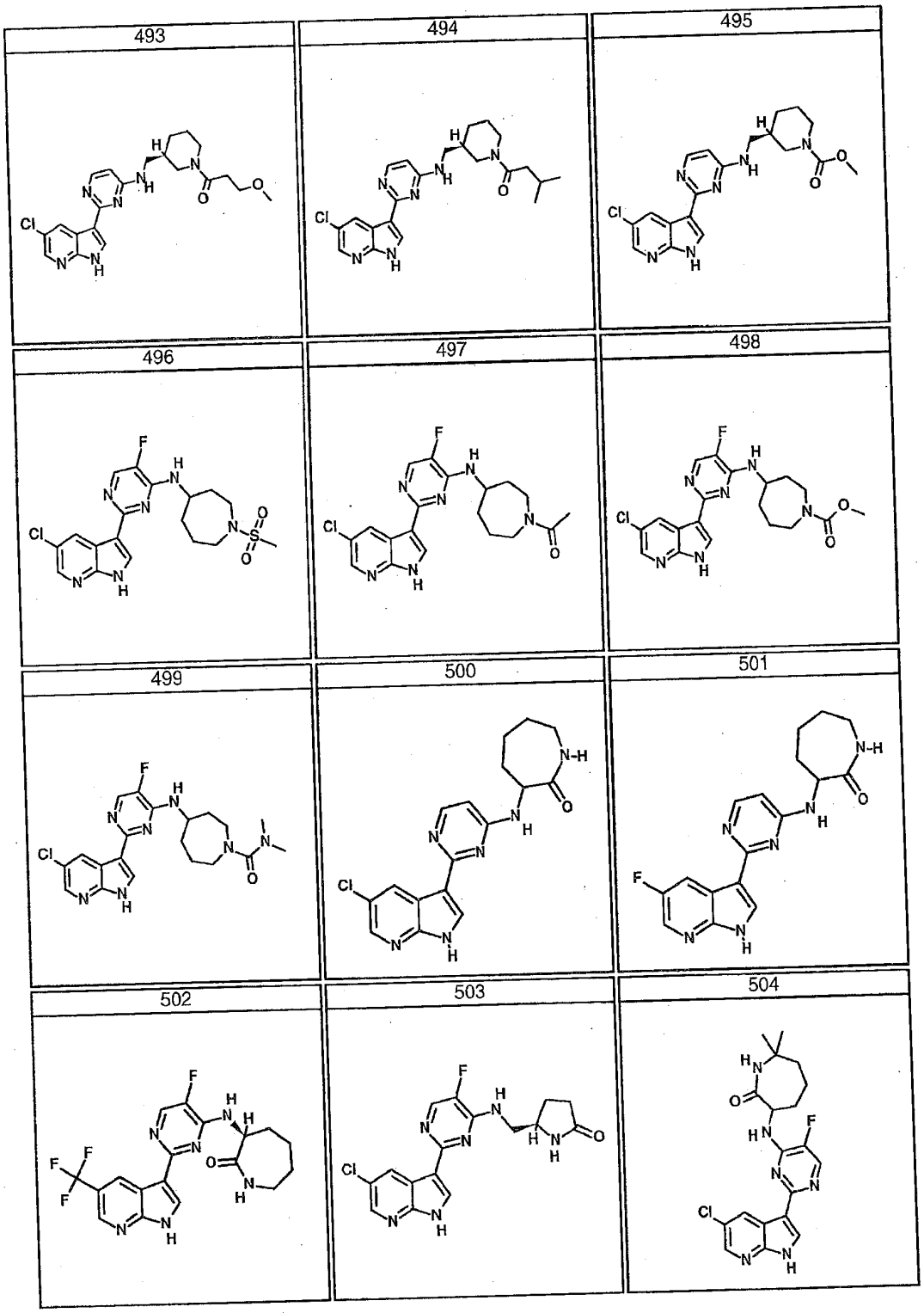


FIG. 3

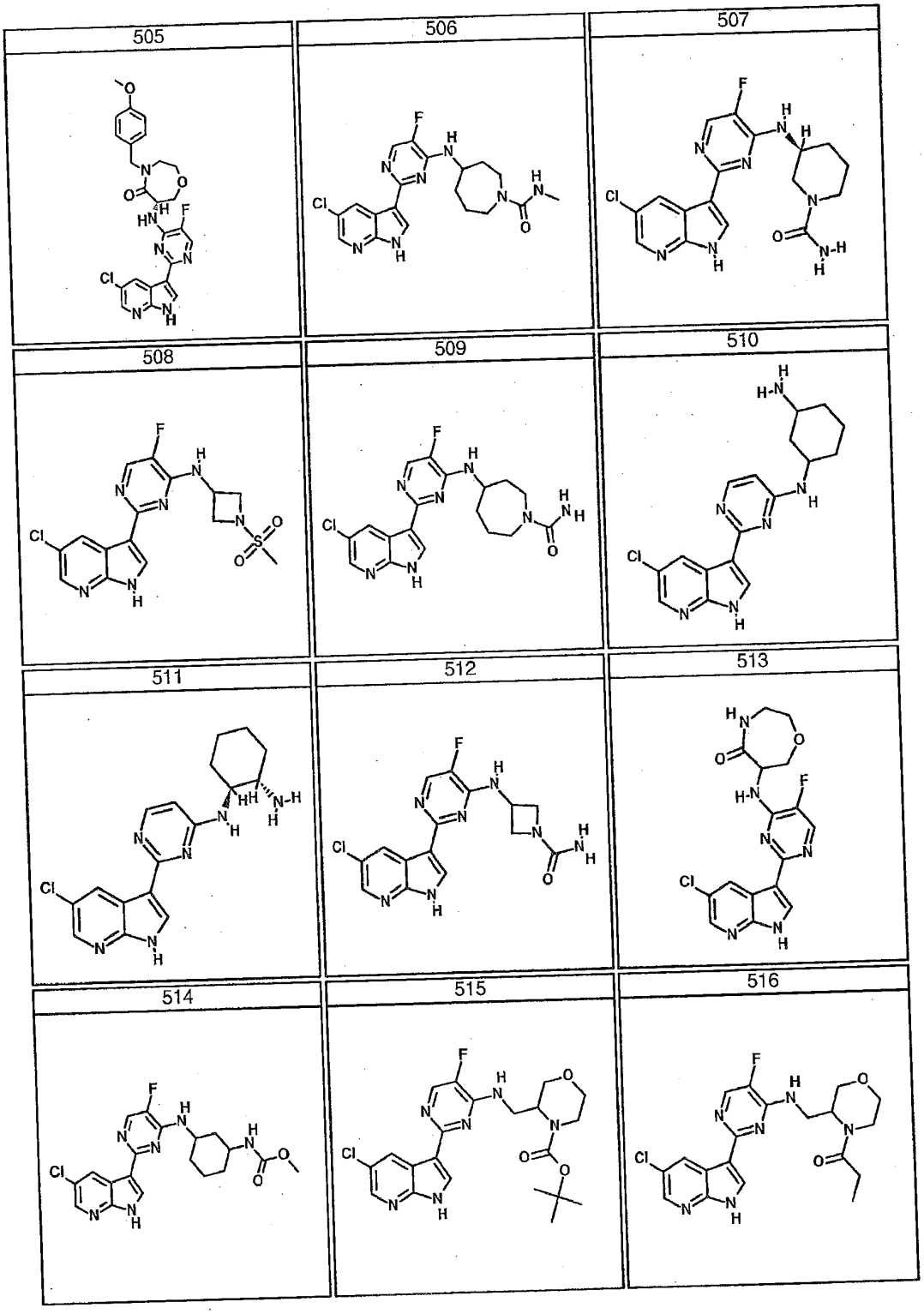


FIG. 3

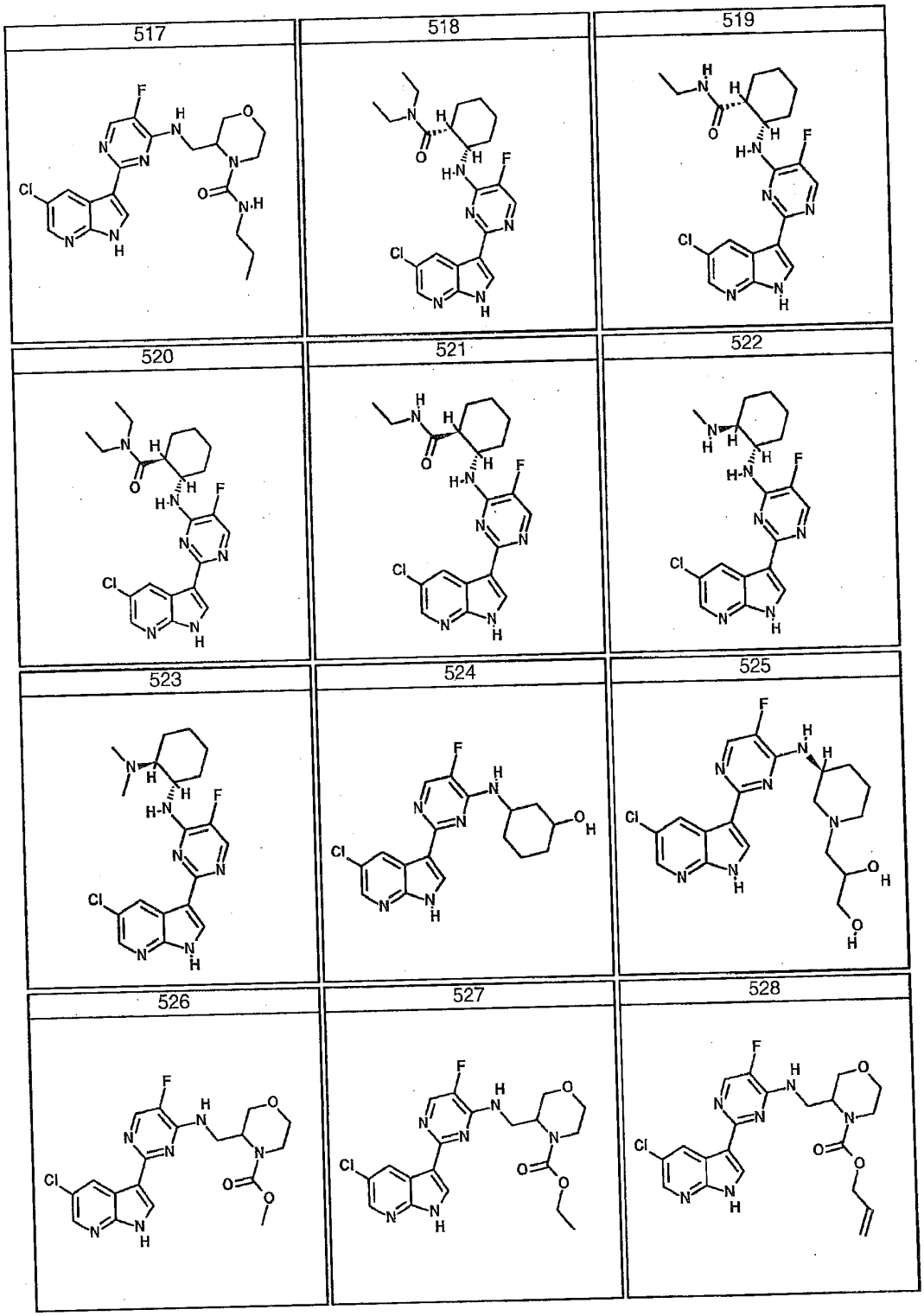


FIG. 3

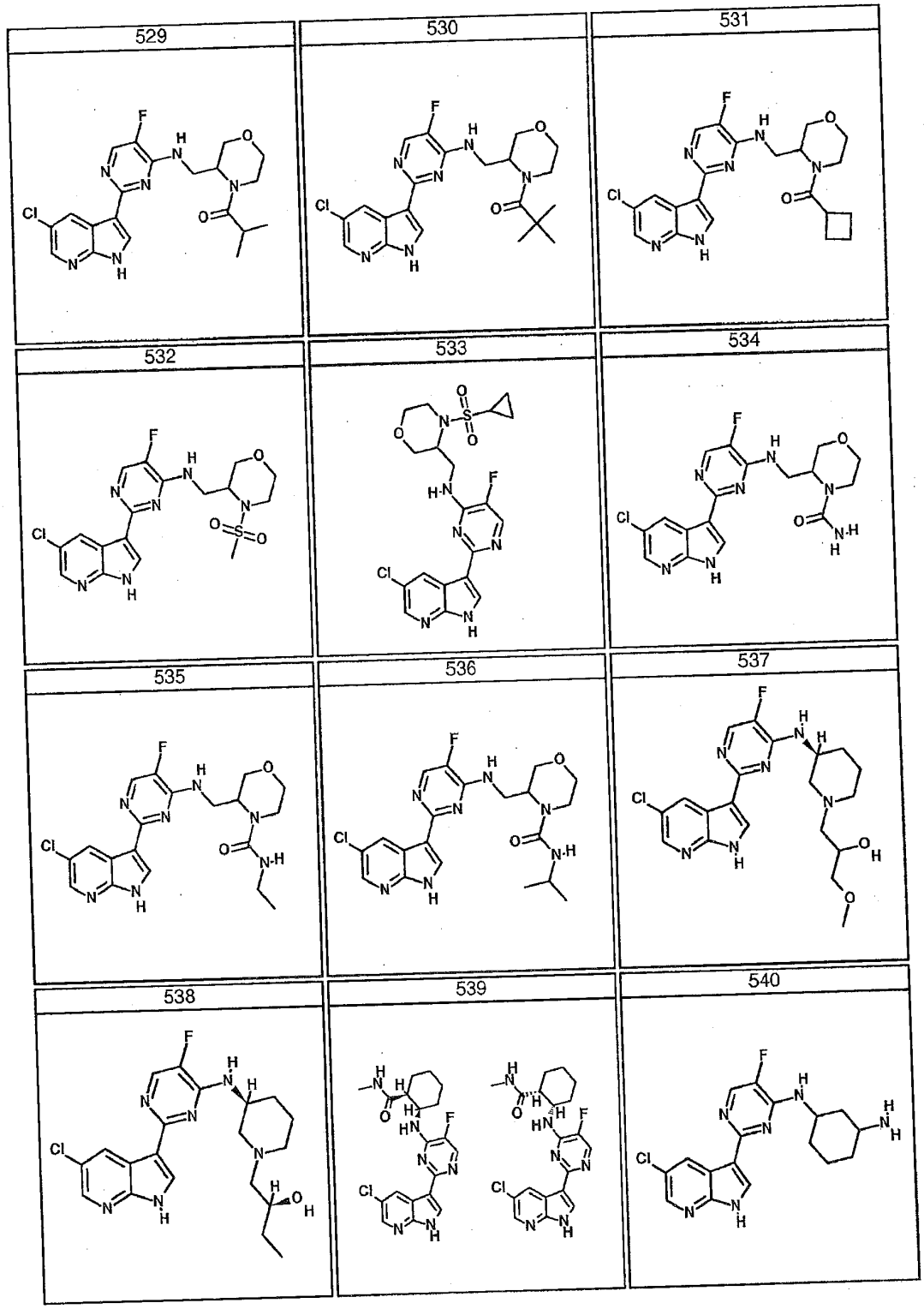


FIG. 3

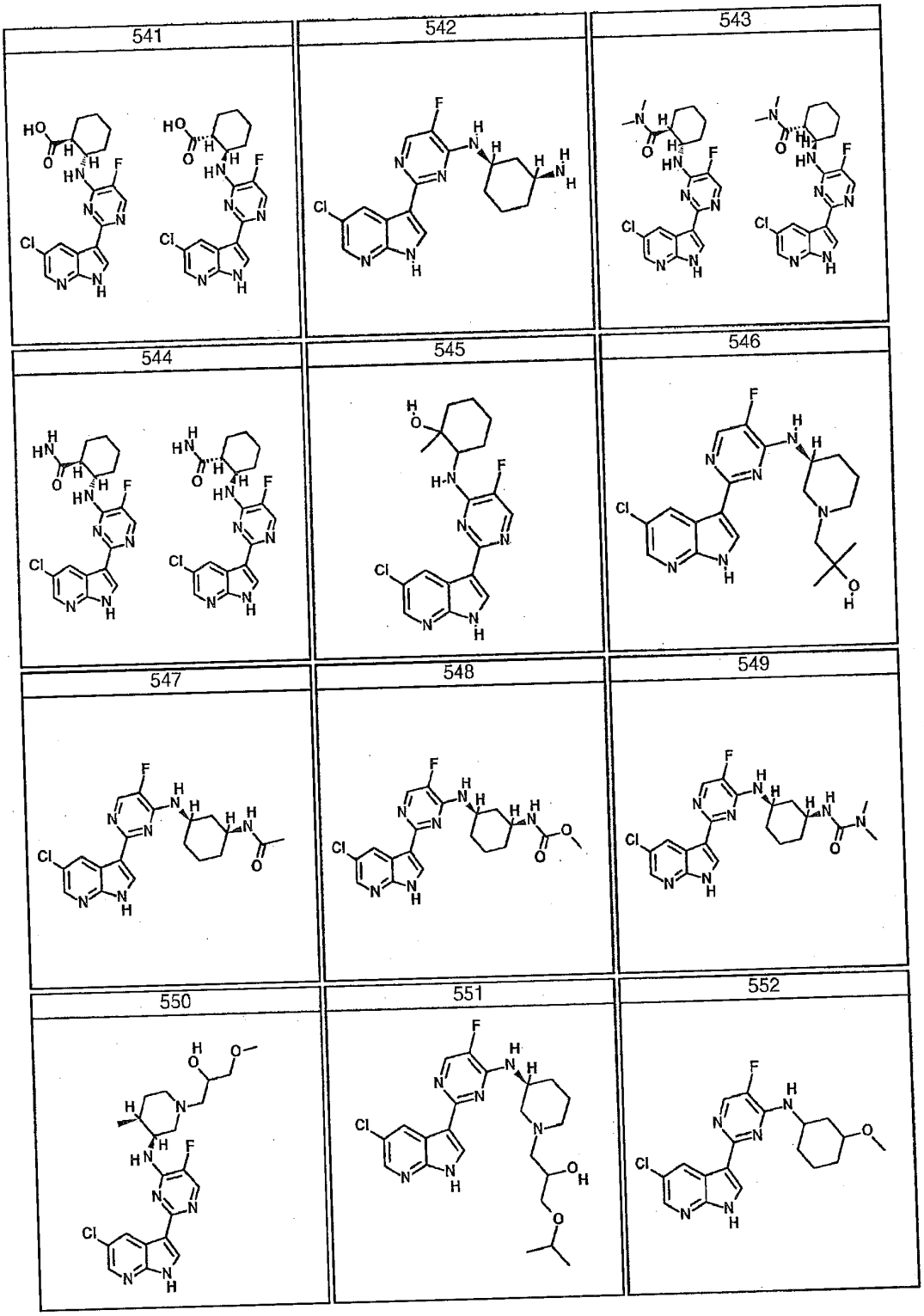


FIG. 3

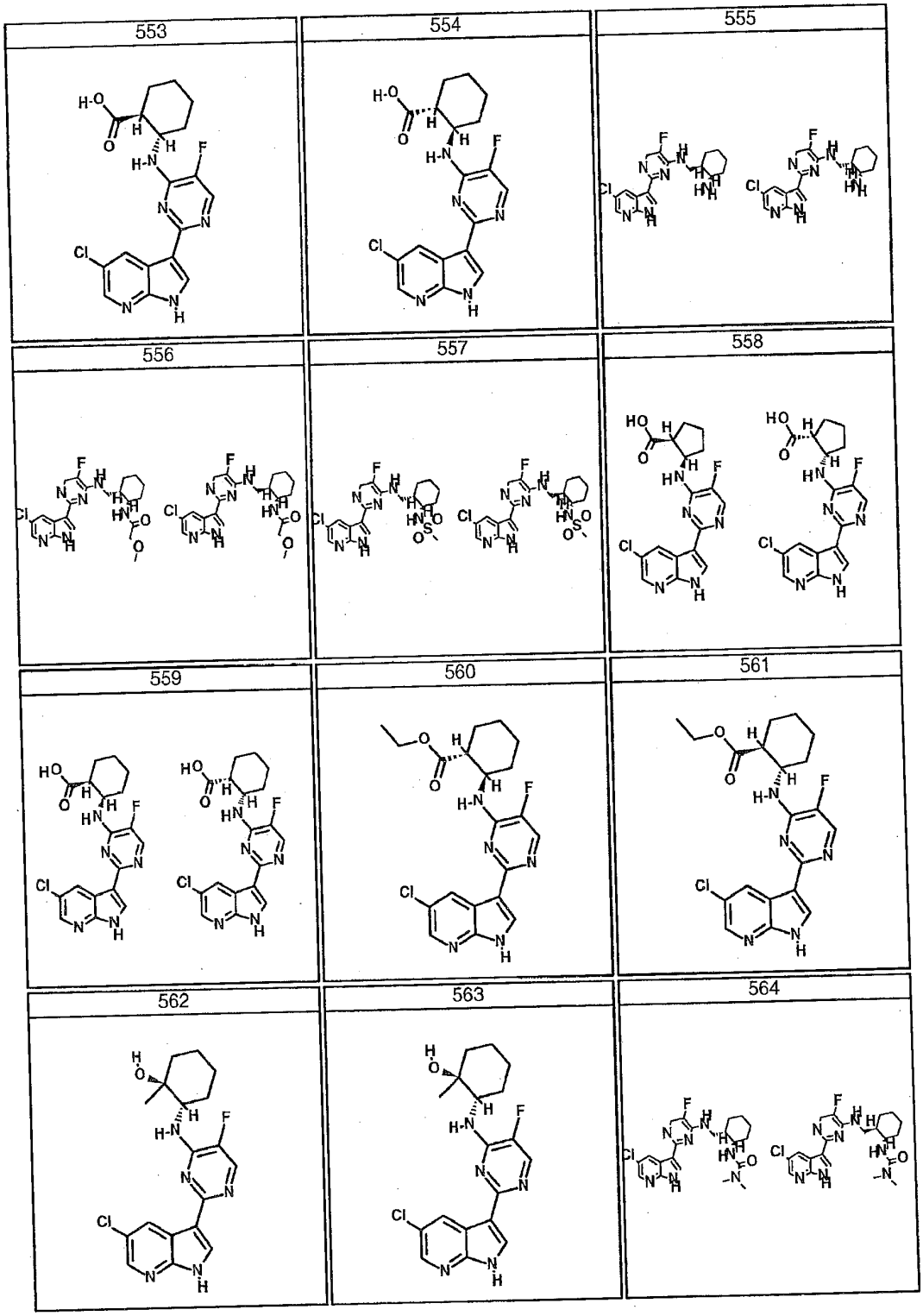


FIG. 3

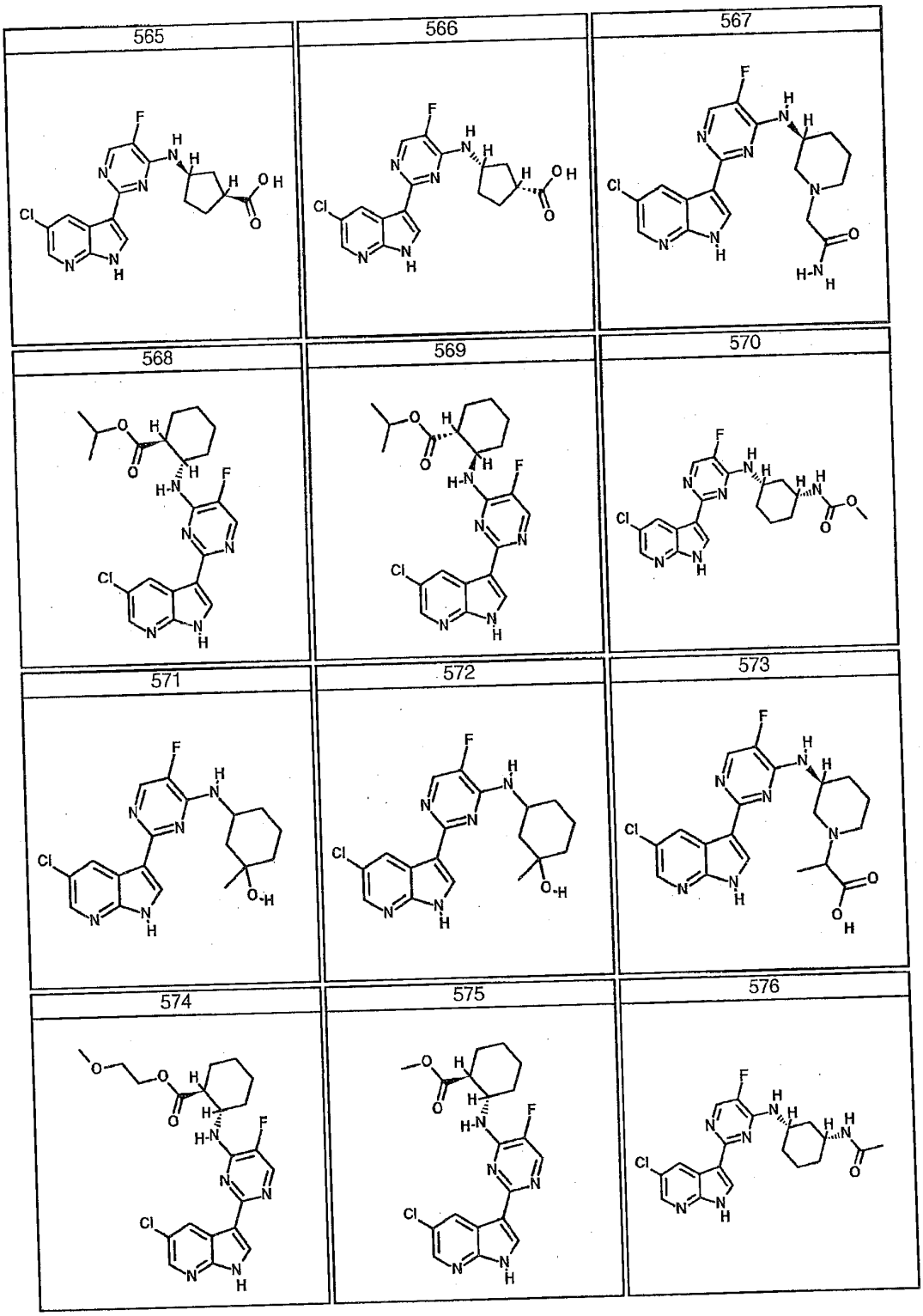


FIG. 3

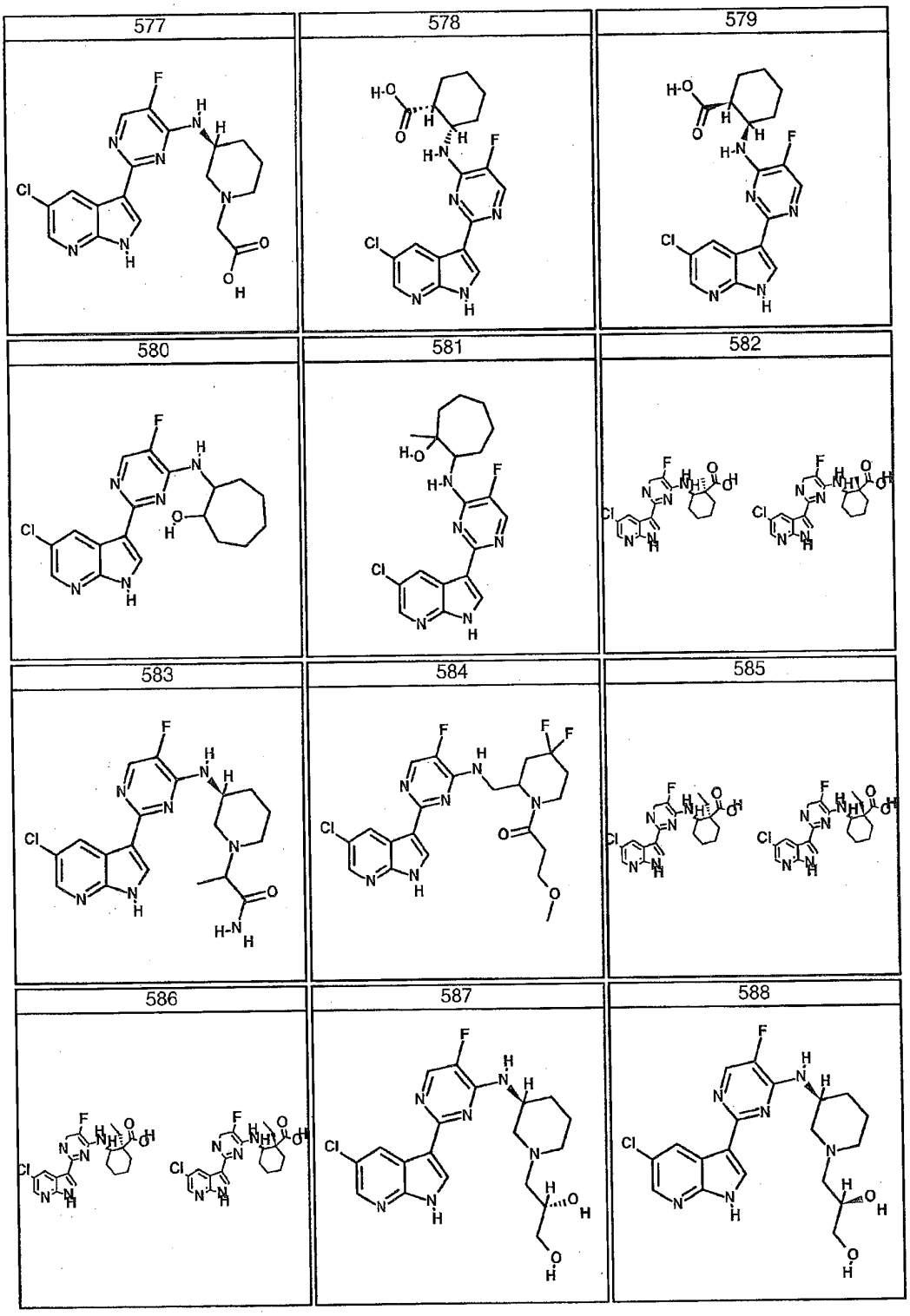


FIG. 3

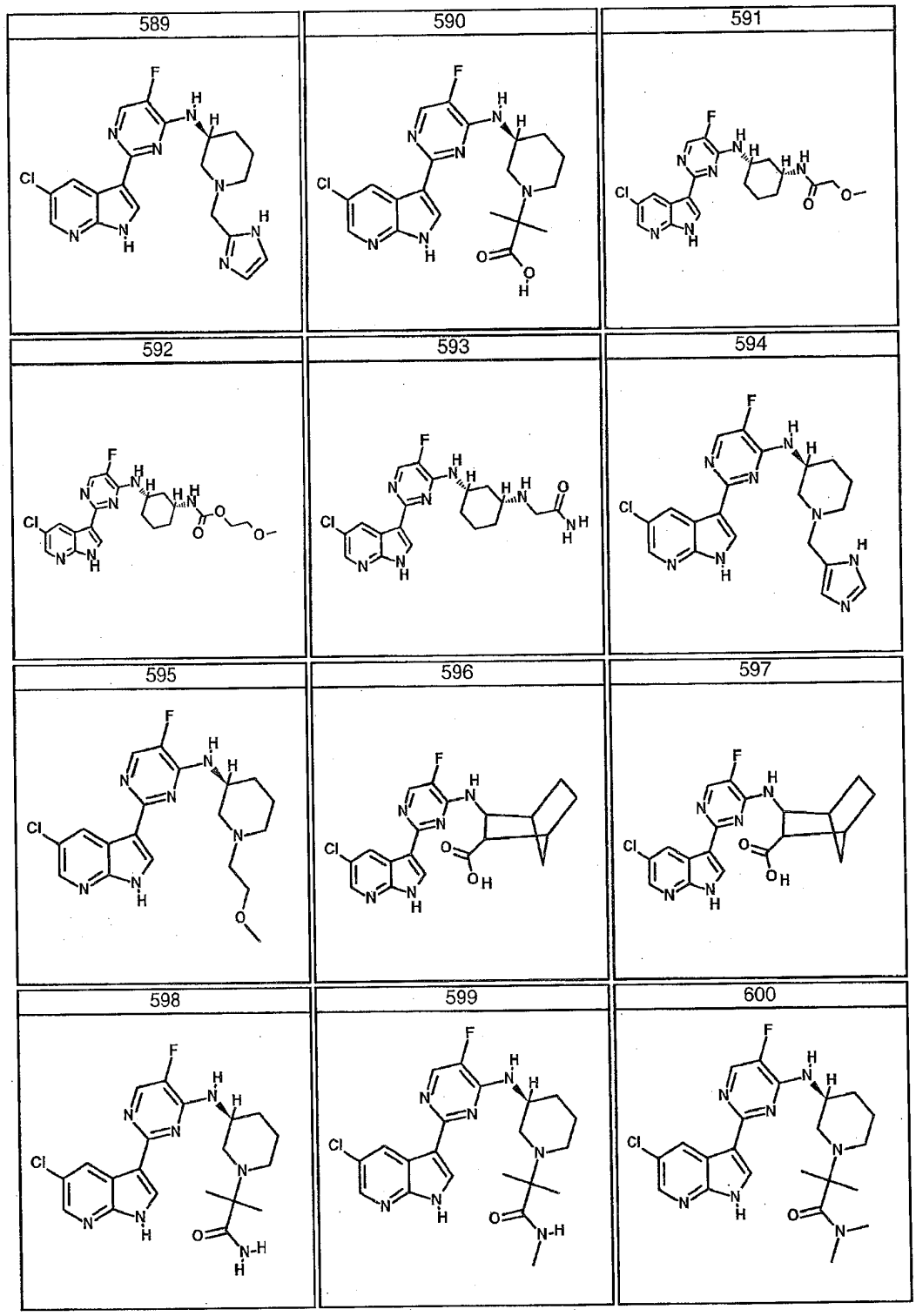


FIG. 3

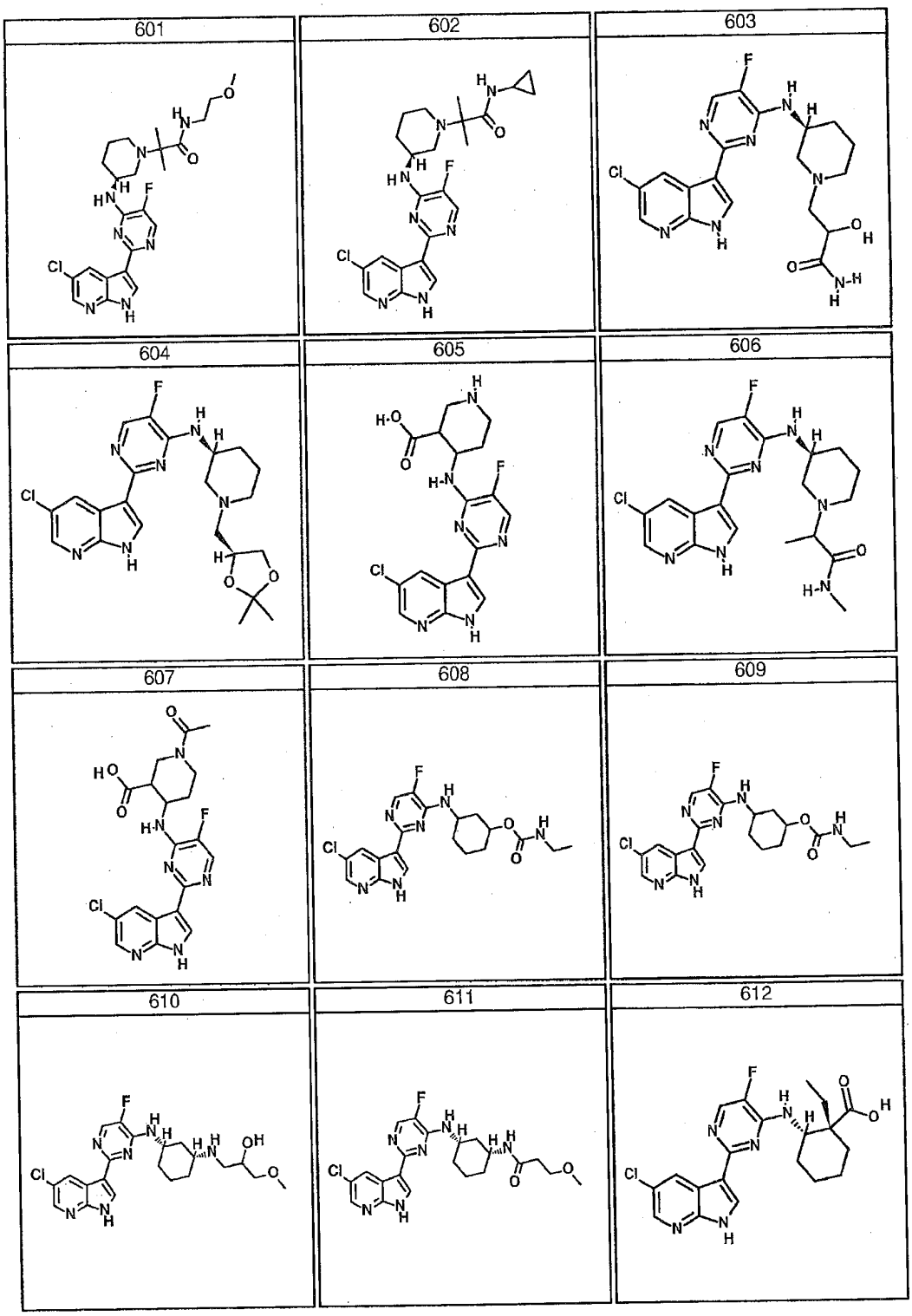


FIG. 3

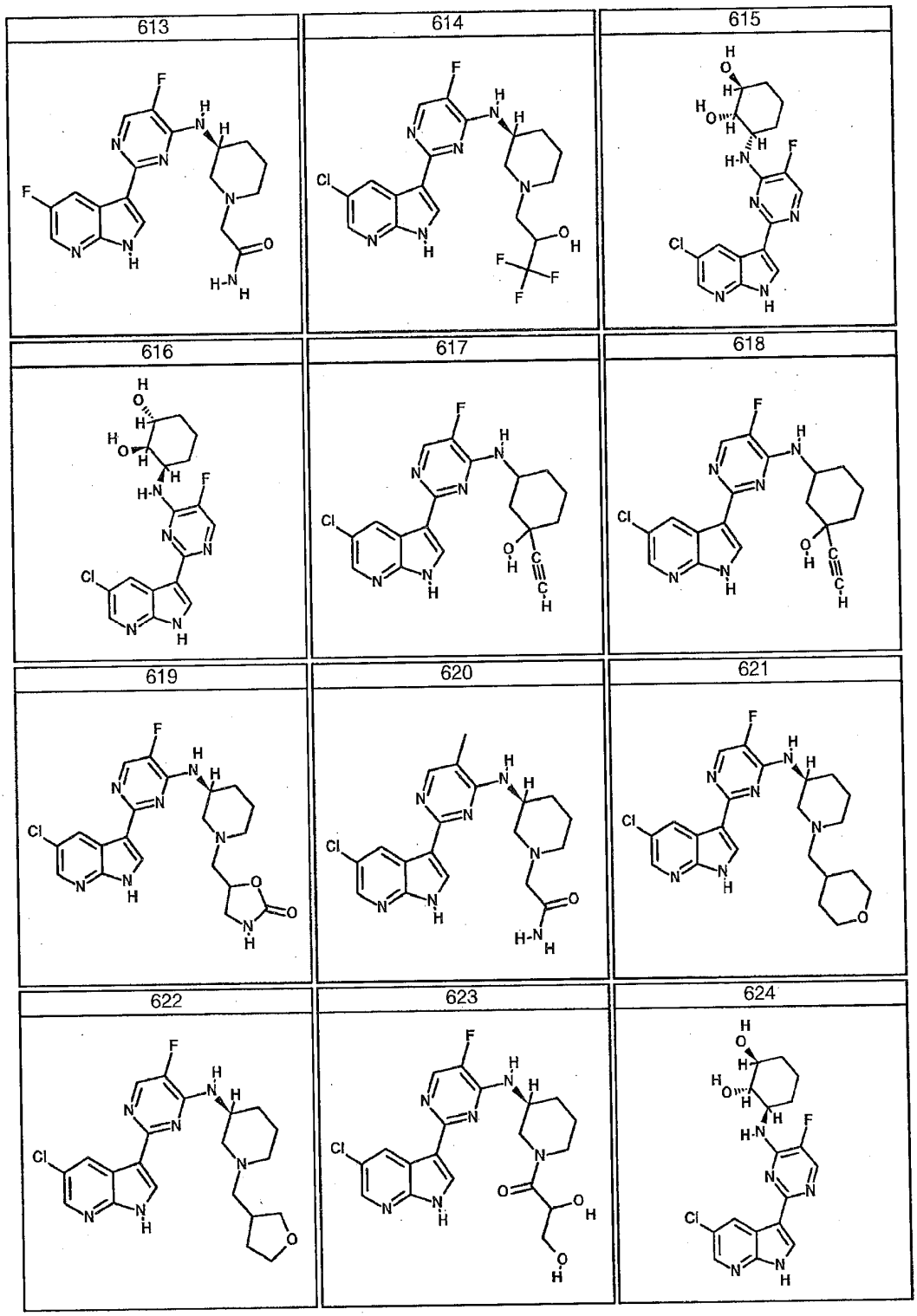


FIG. 3

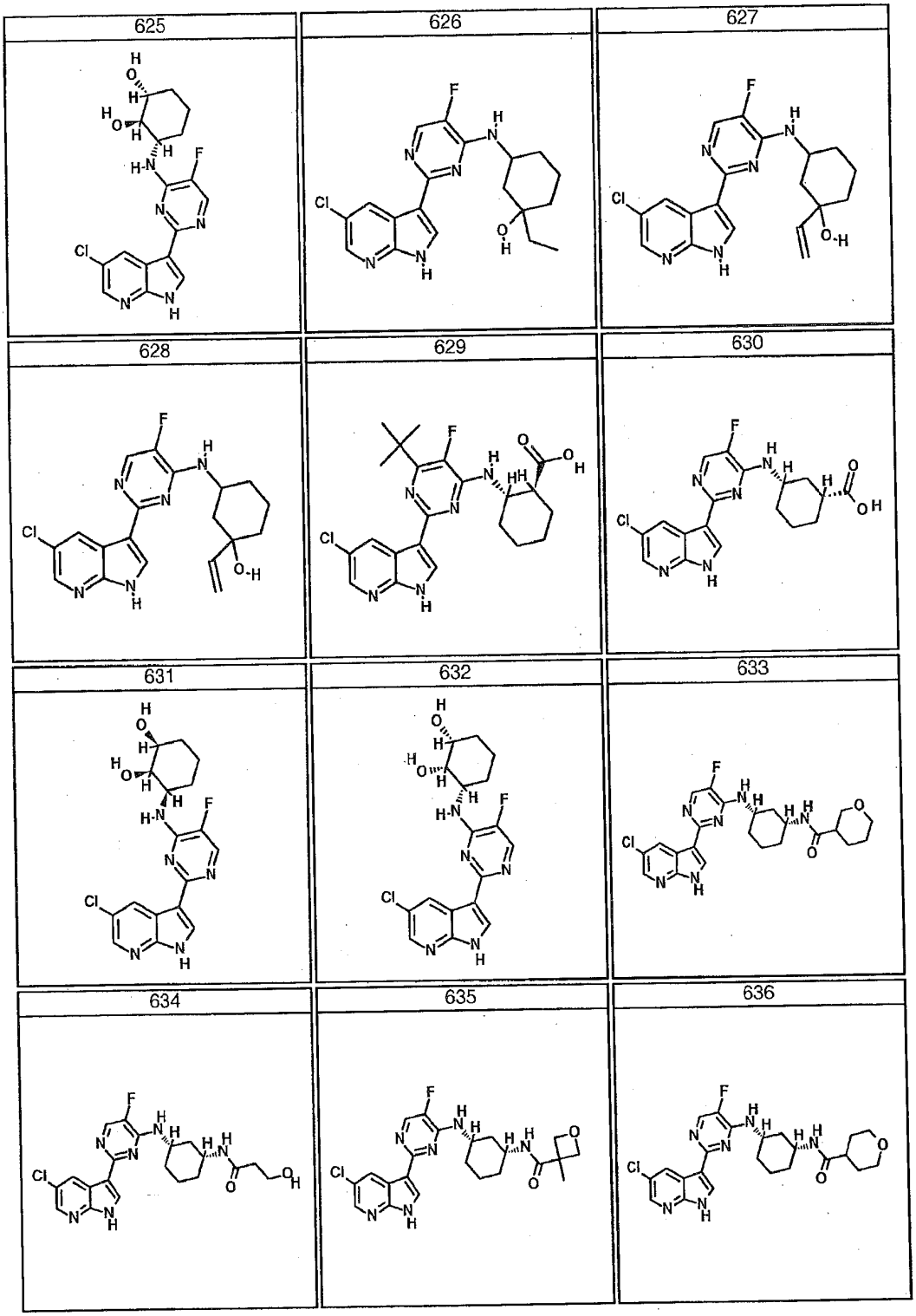


FIG. 3

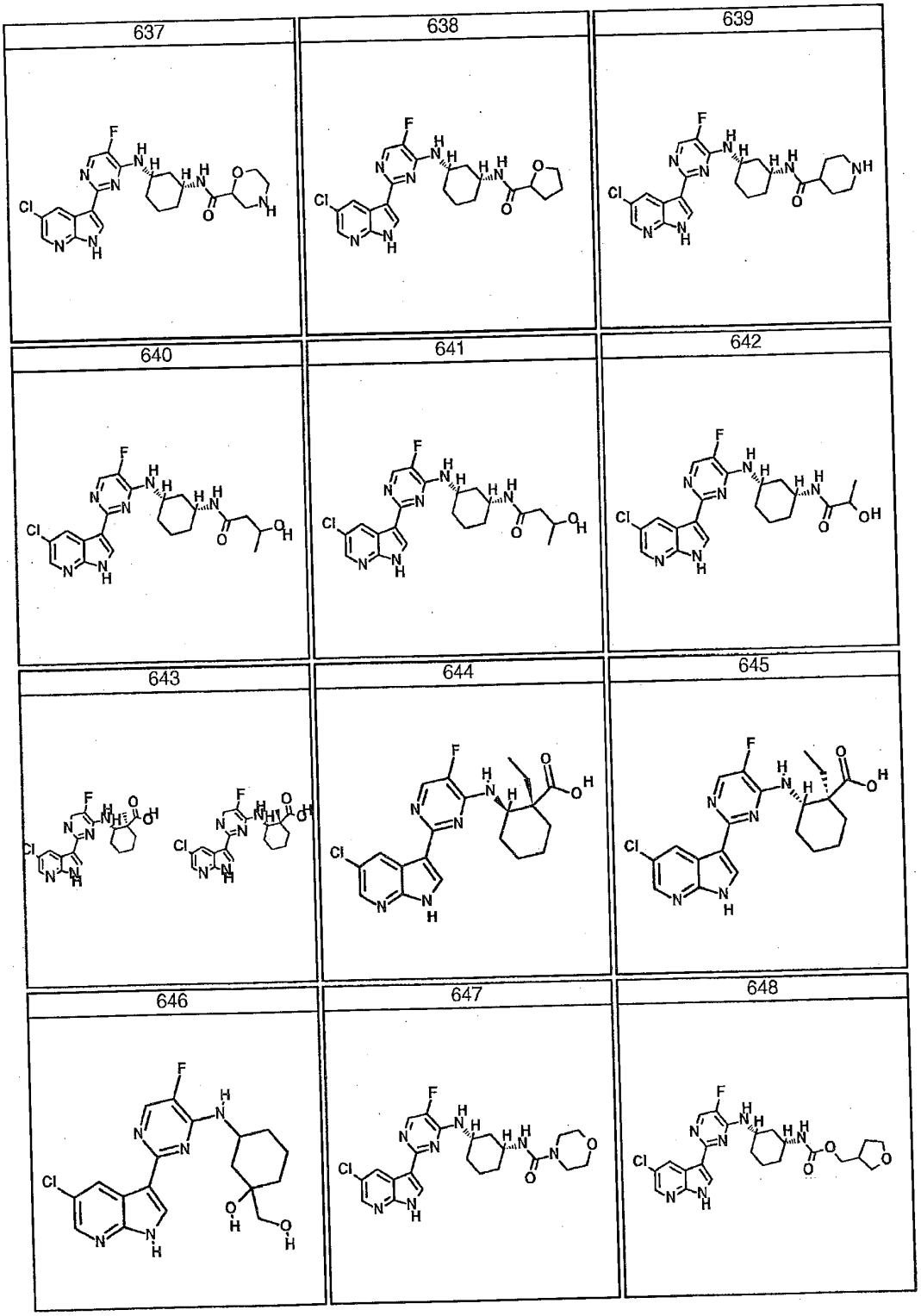


FIG. 3

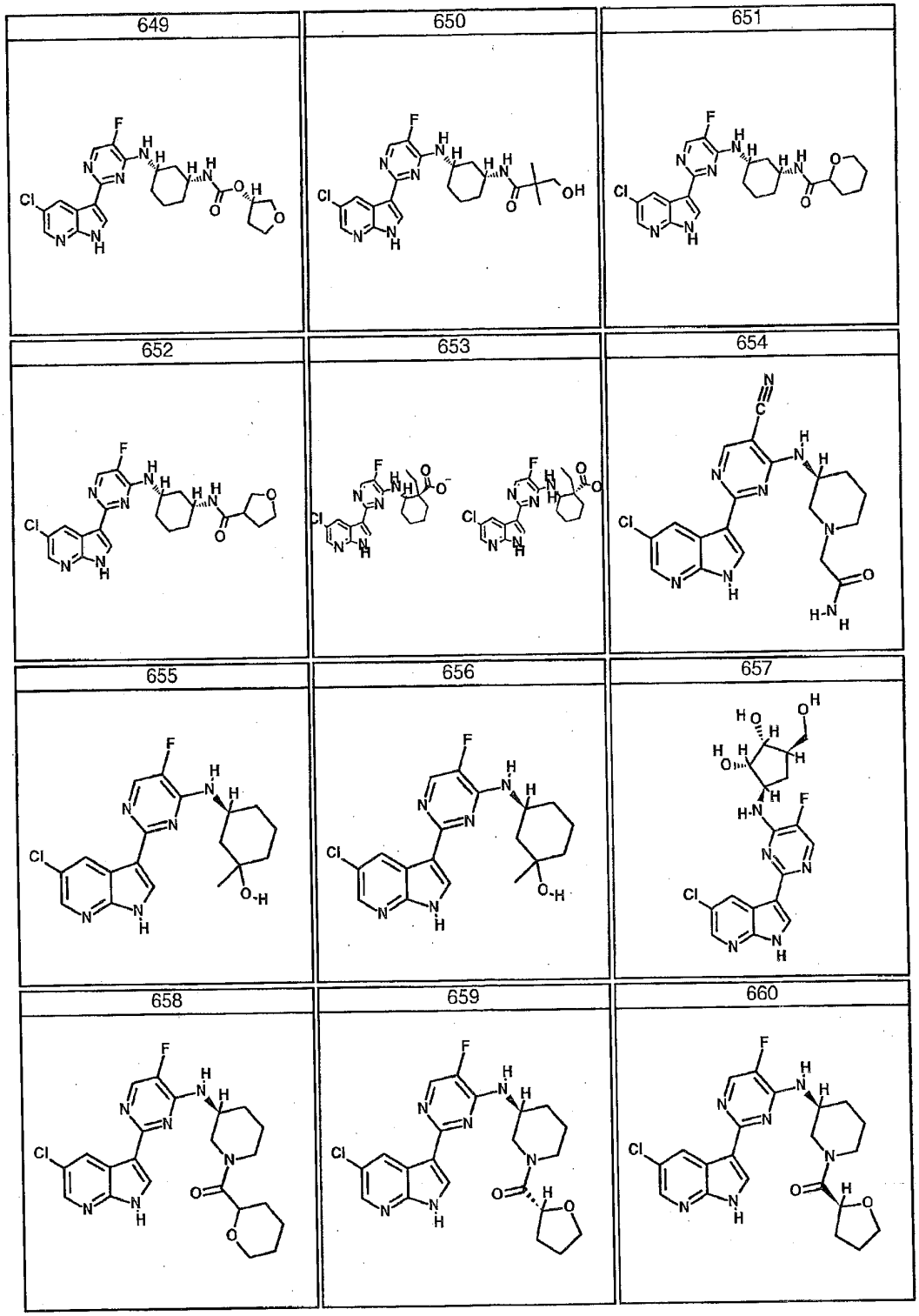


FIG. 3

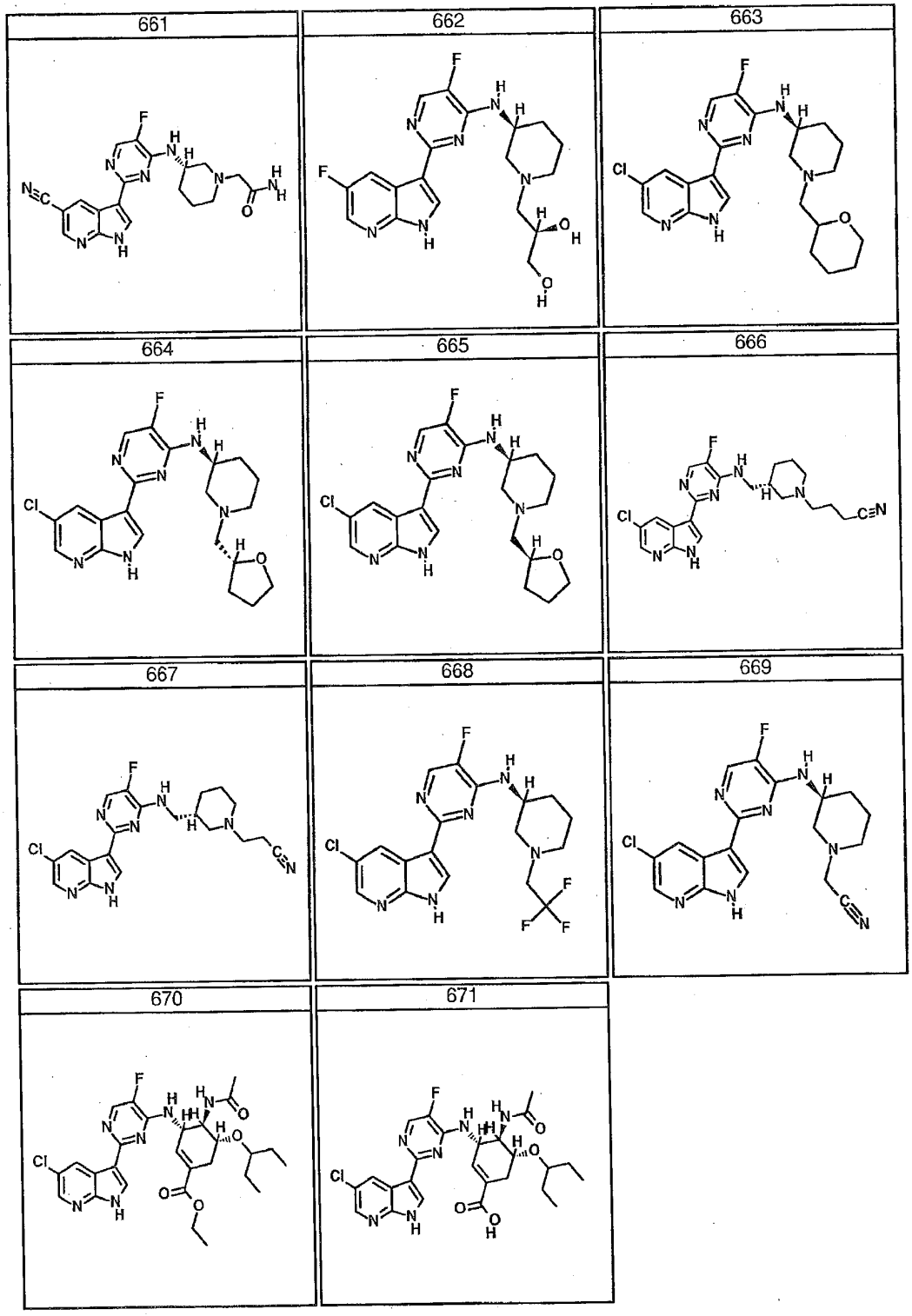


FIG. 3

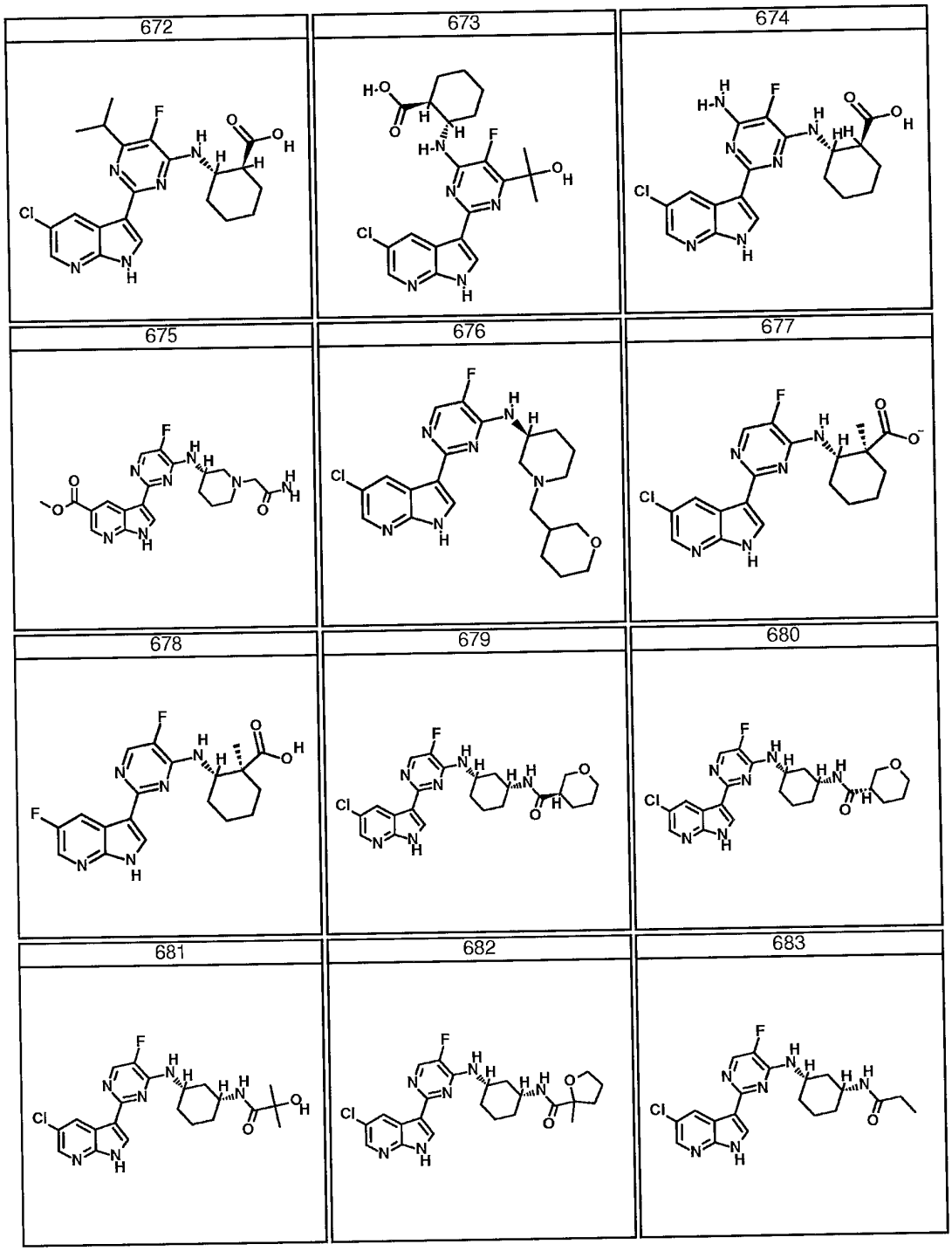


FIG. 4

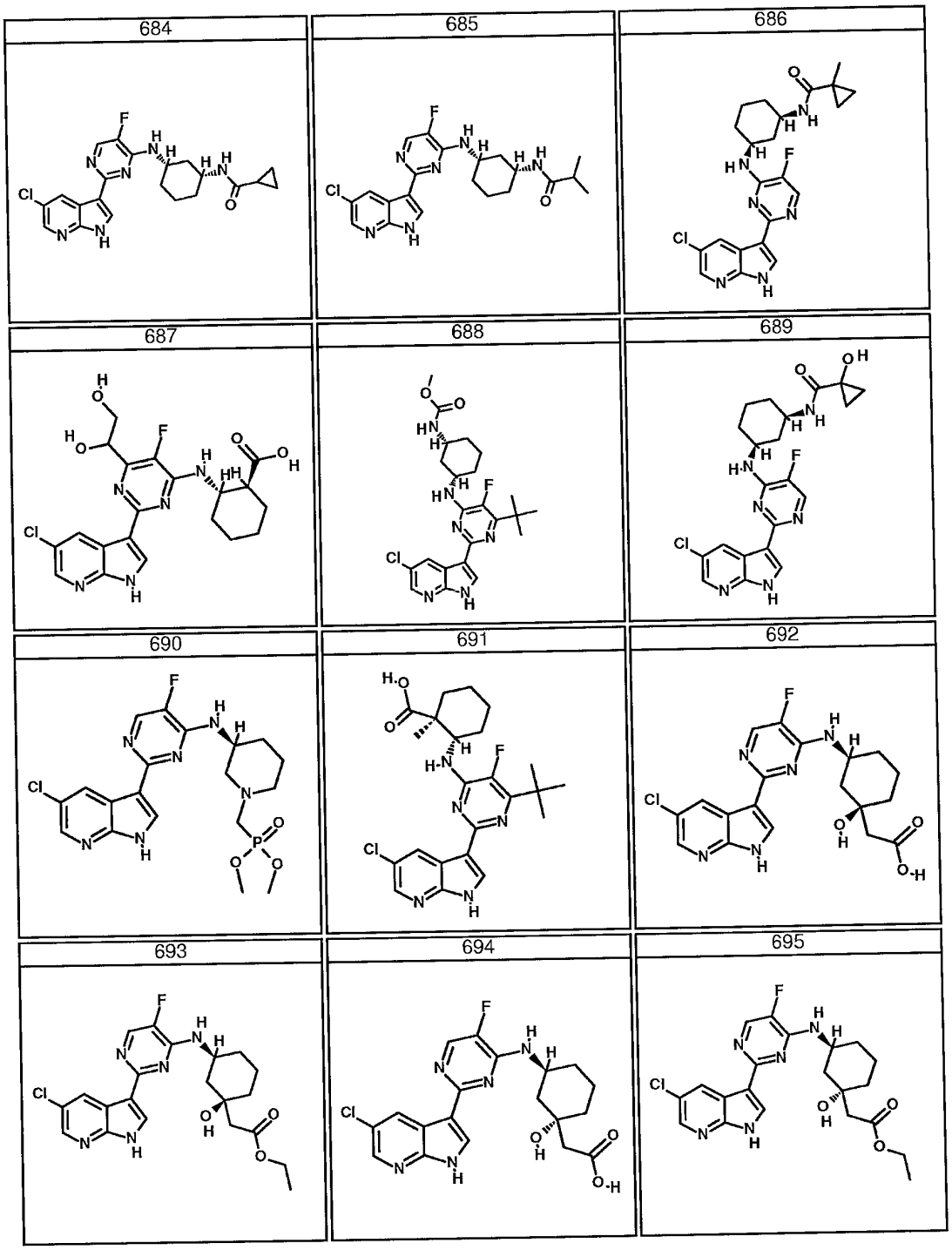


FIG. 4

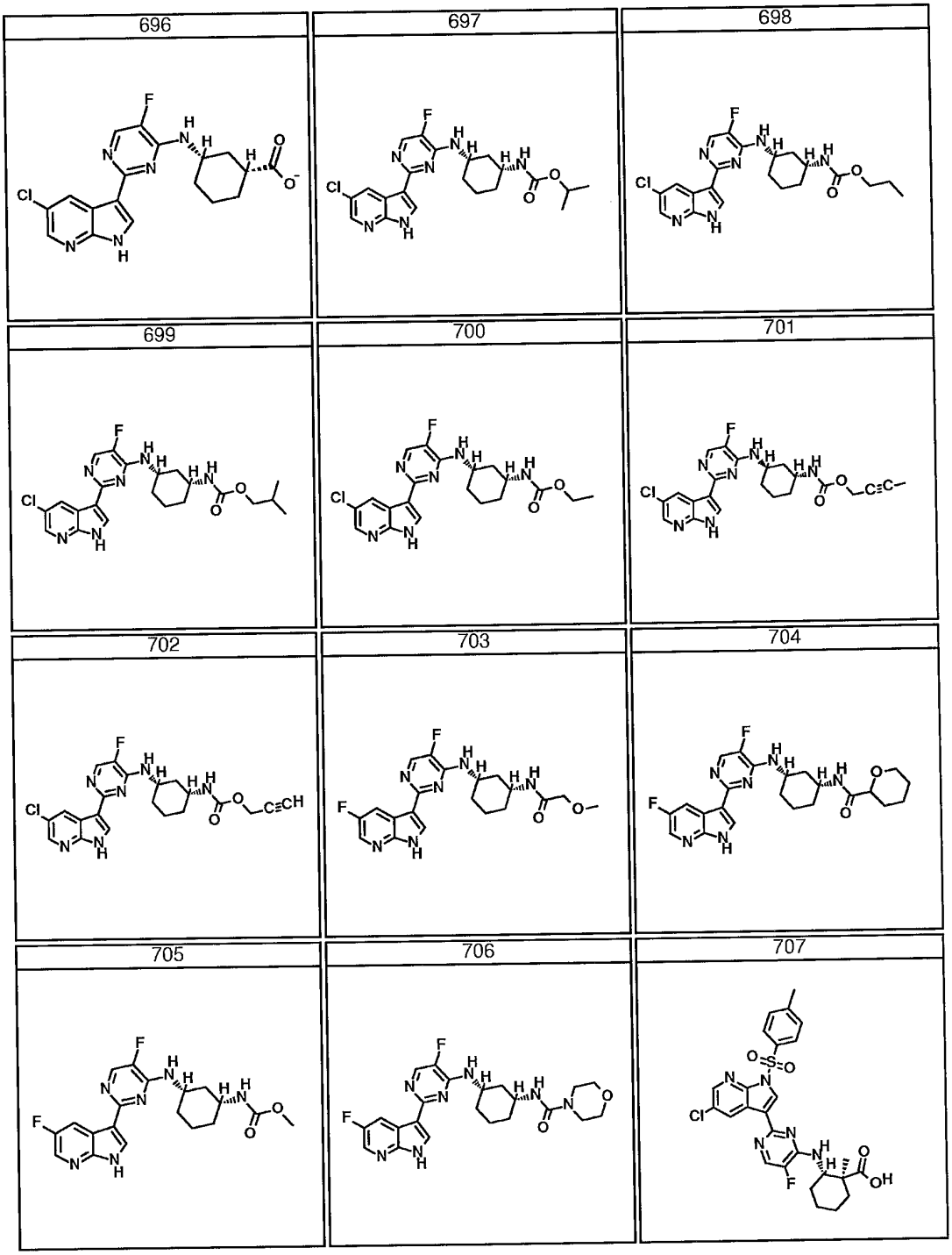


FIG. 4

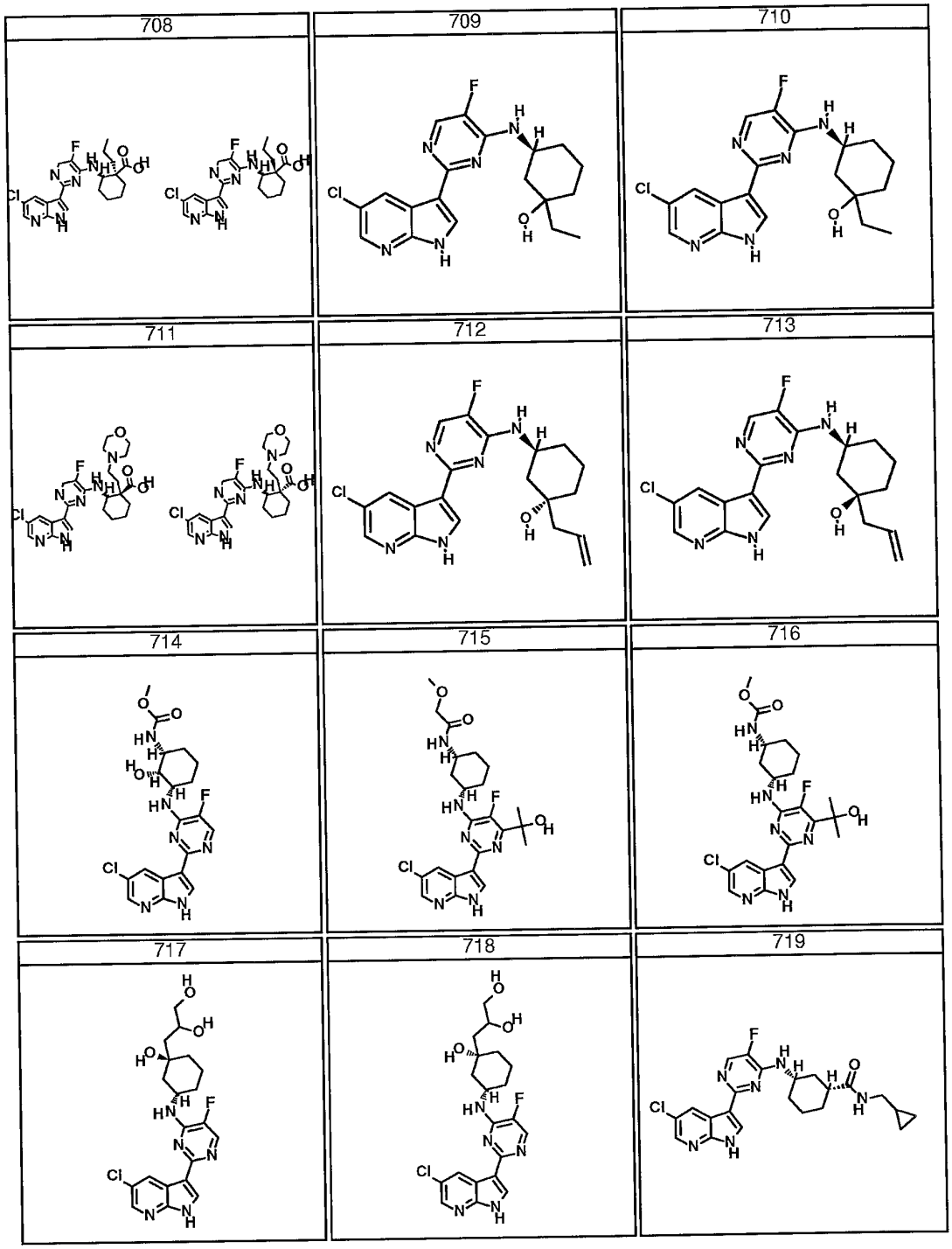


FIG. 4

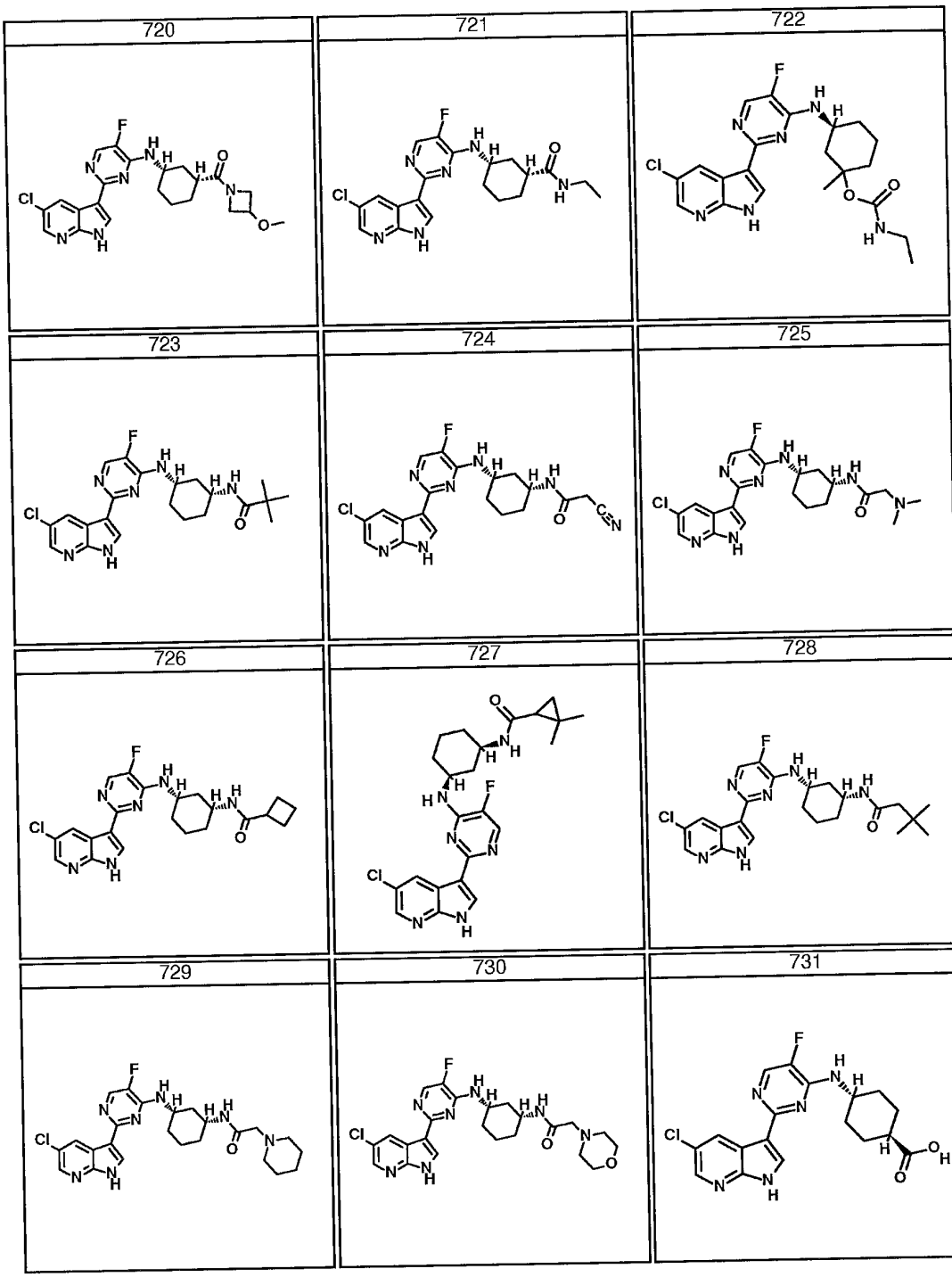


FIG. 4

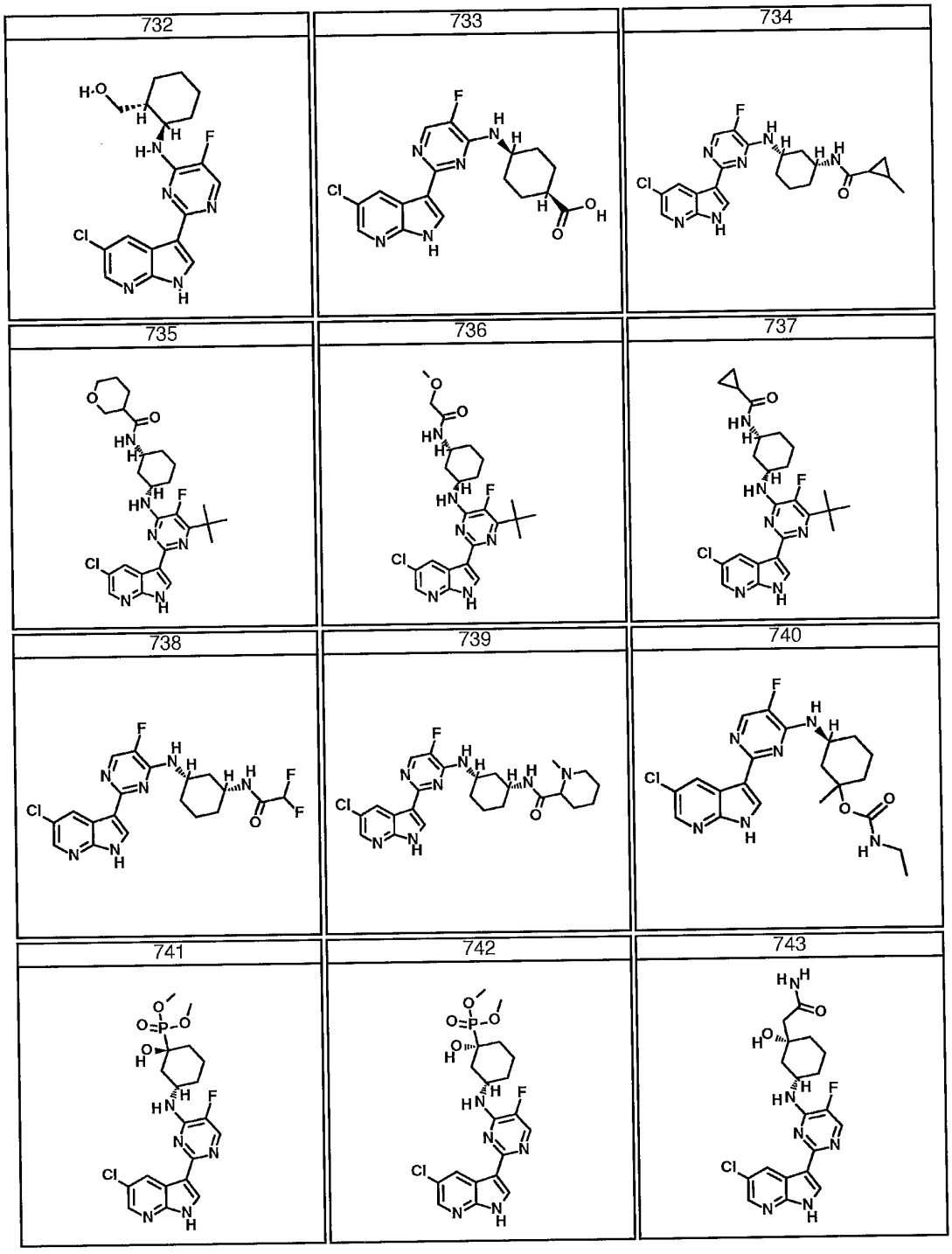


FIG. 4

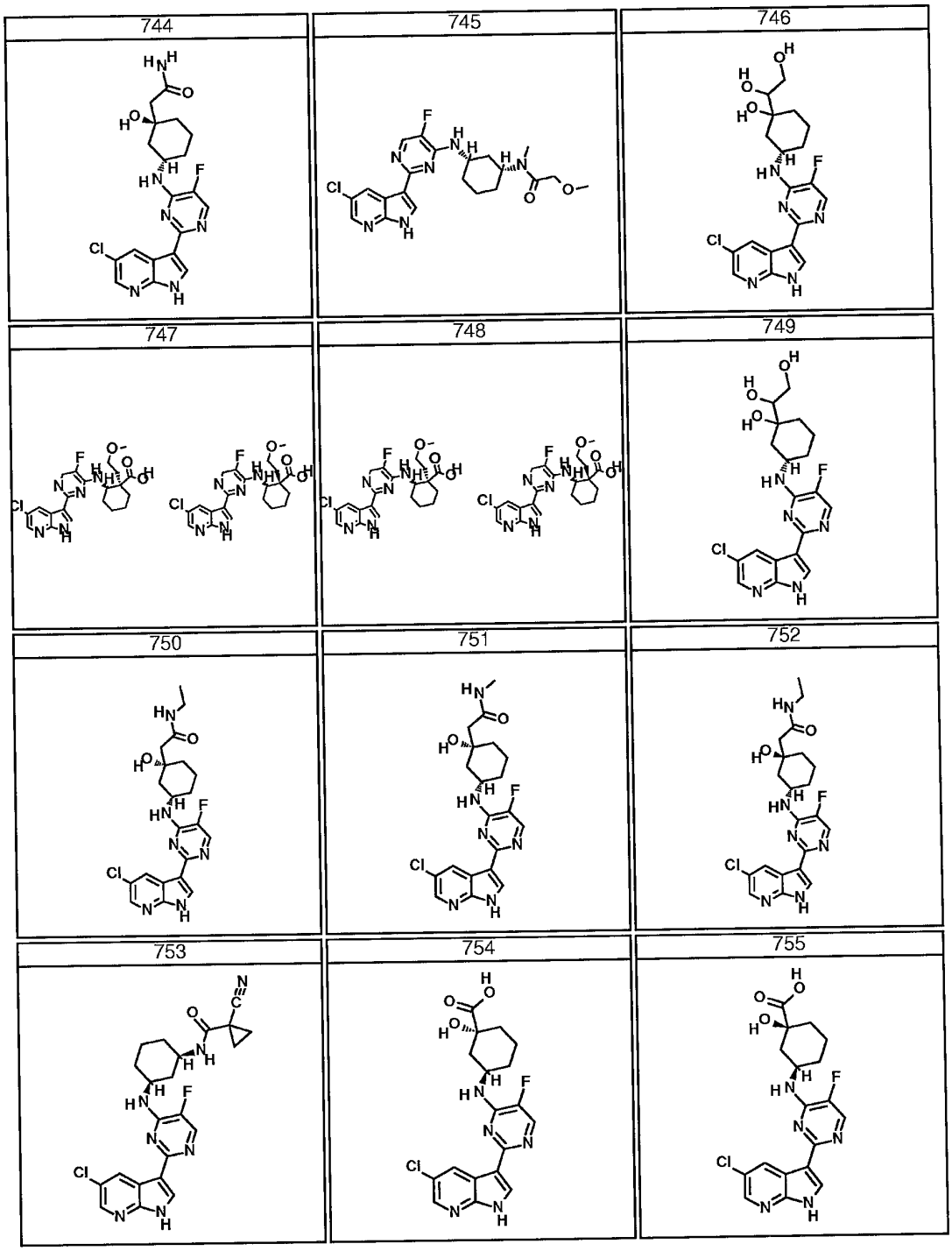


FIG. 4

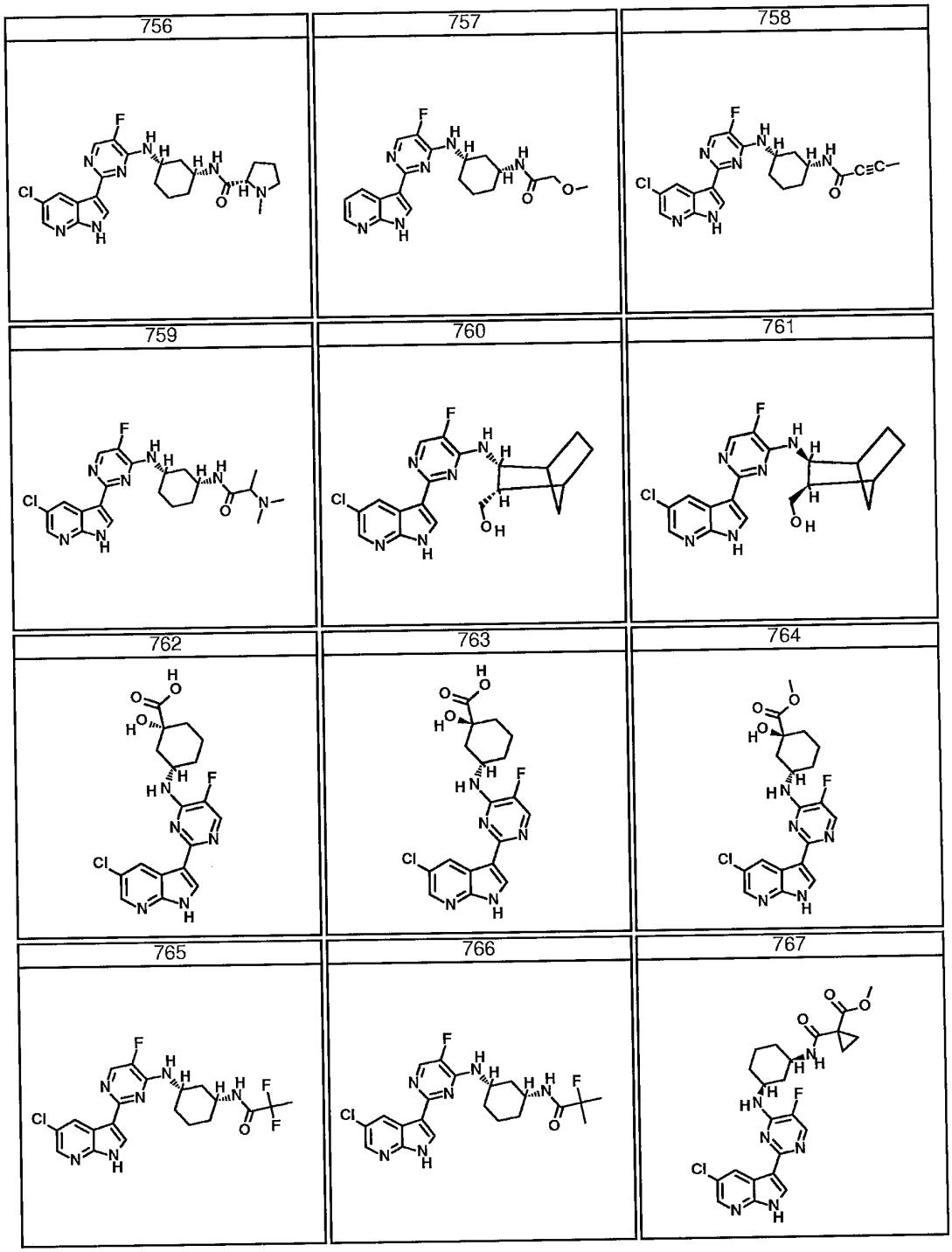


FIG. 4

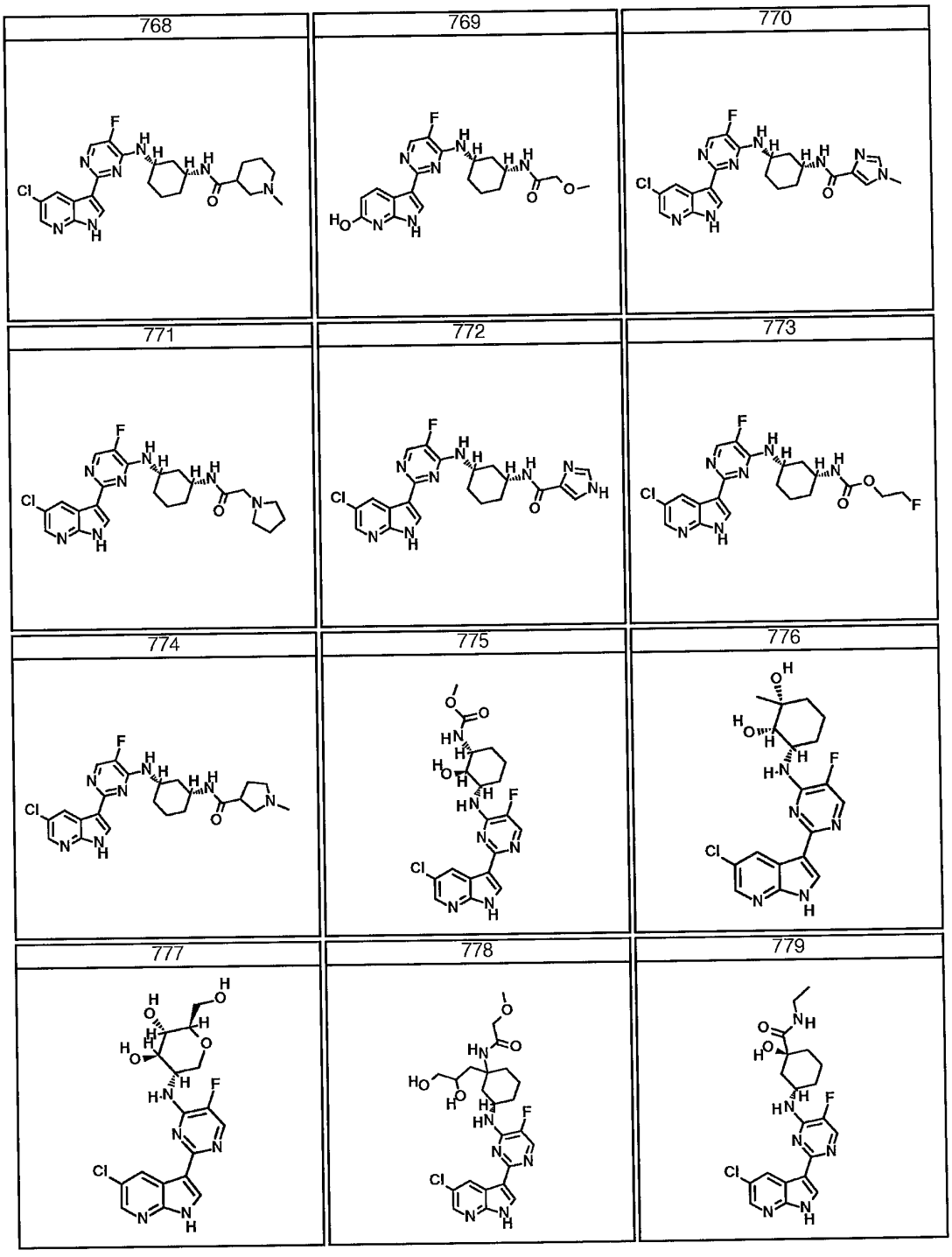


FIG. 4

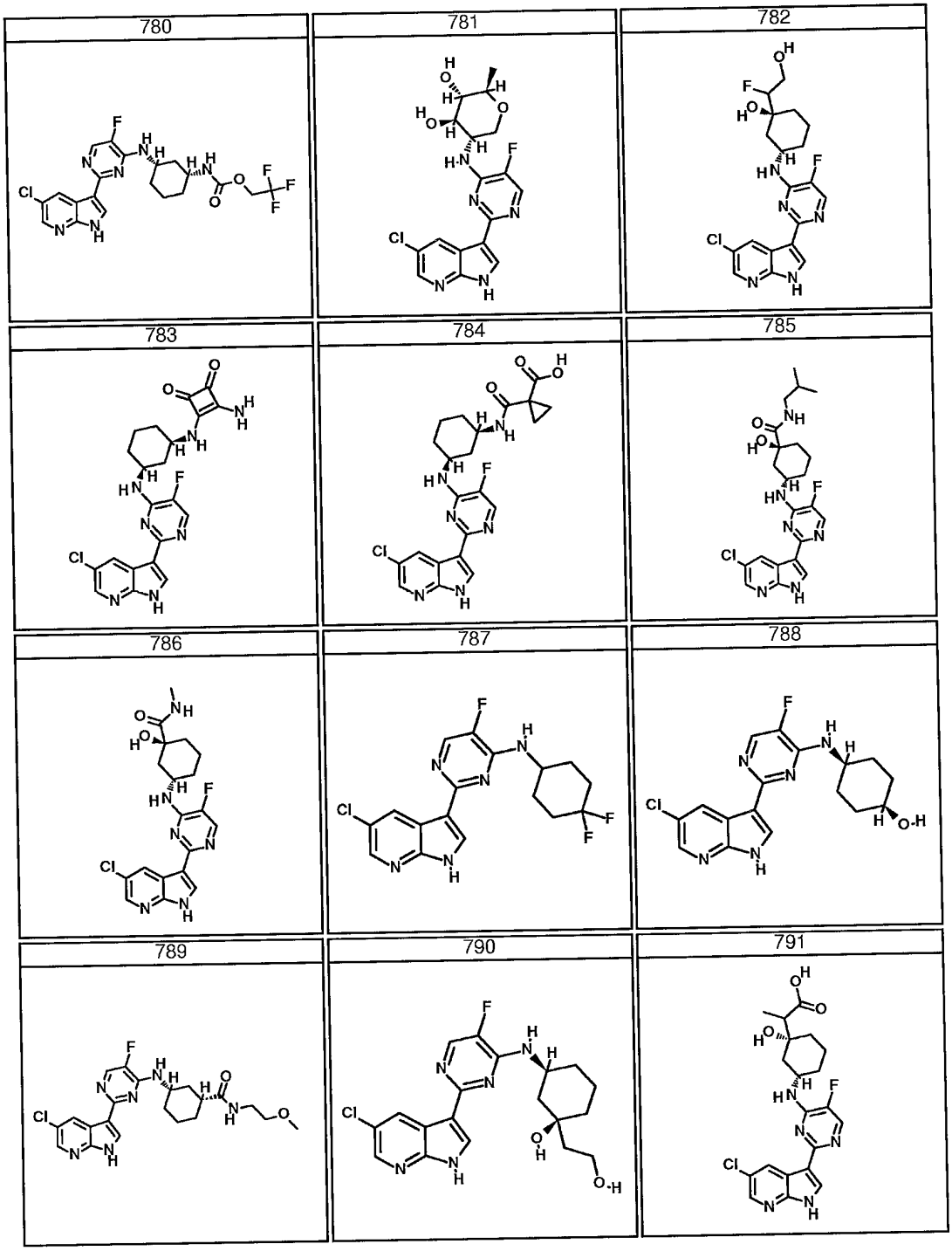


FIG. 4

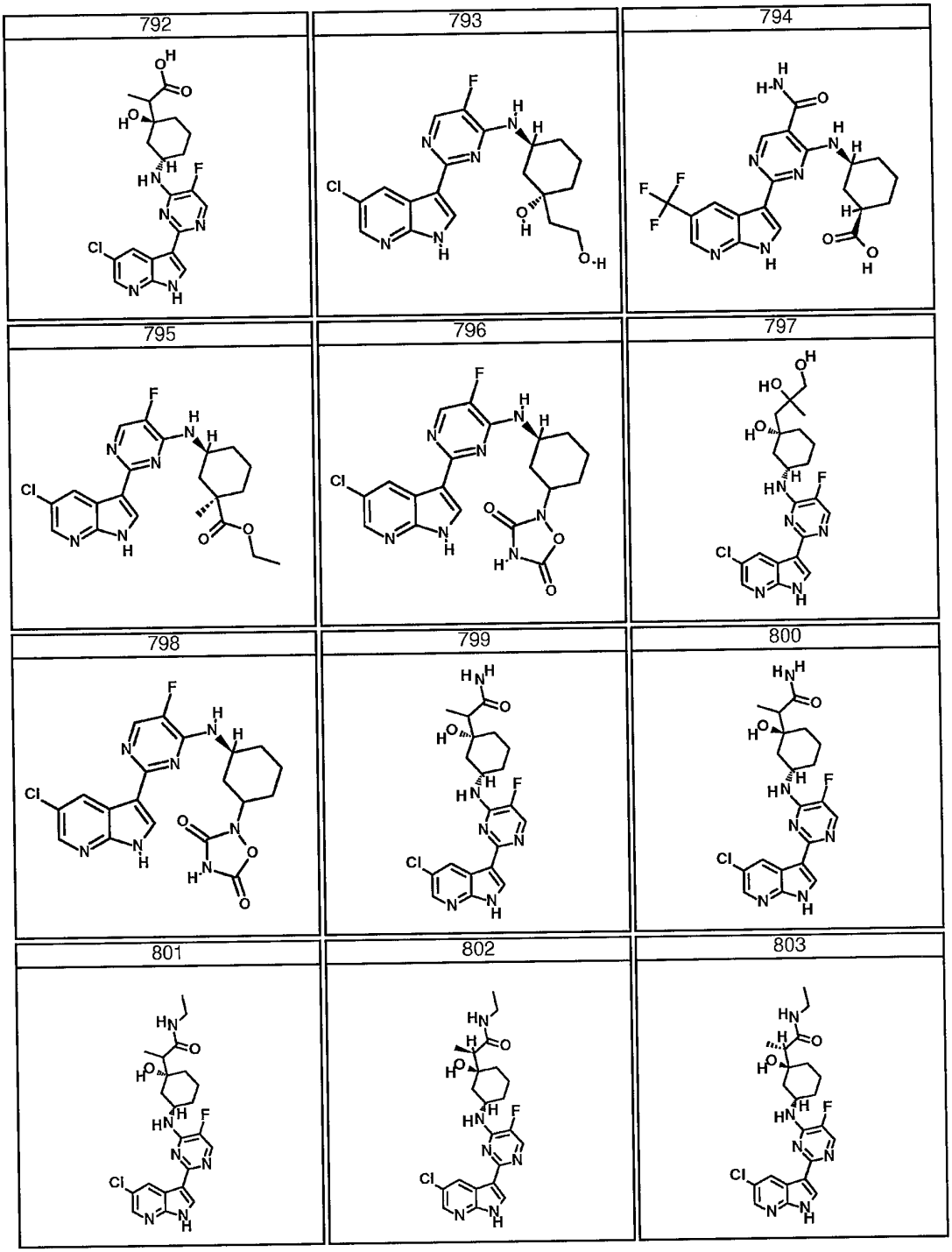


FIG. 4

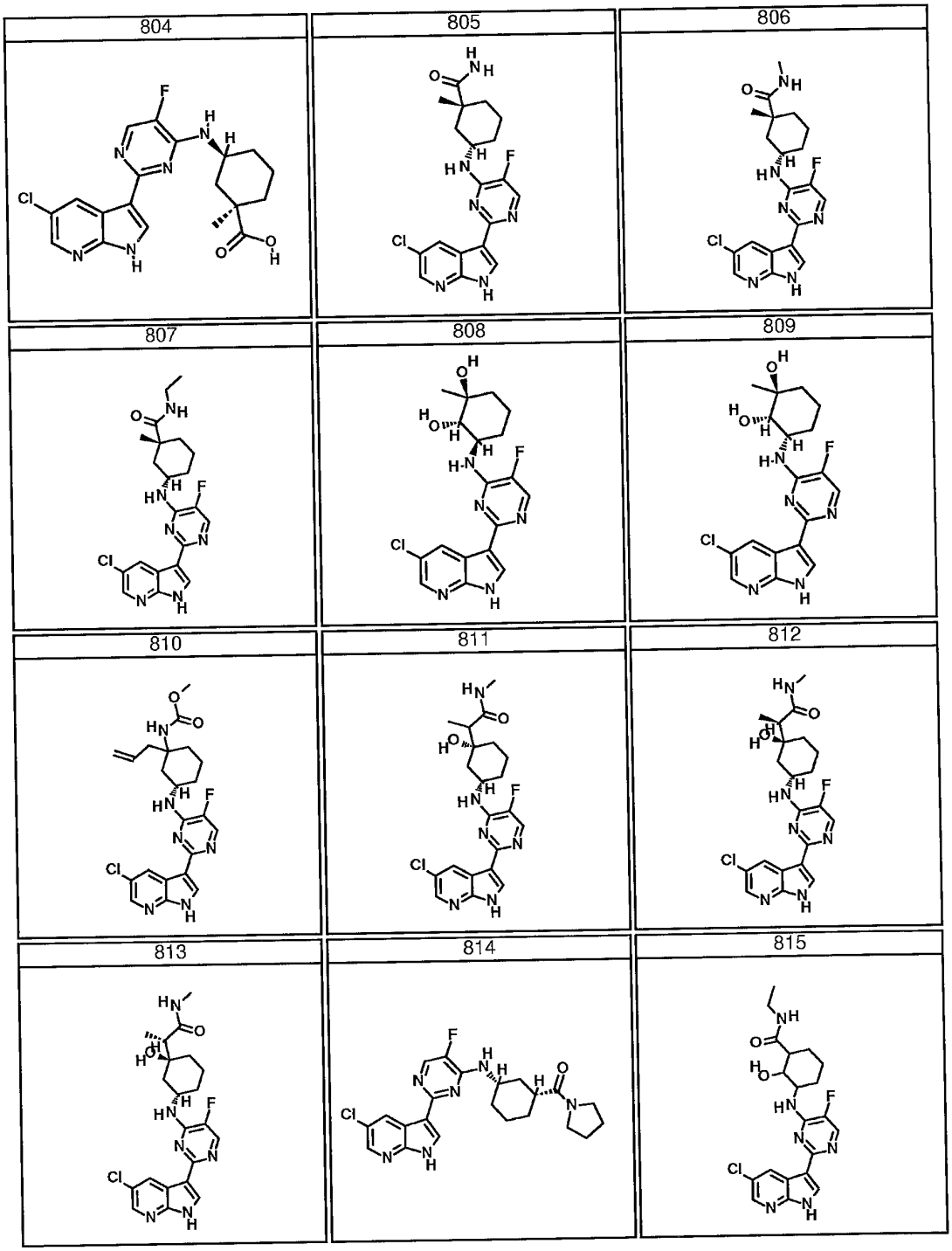


FIG. 4

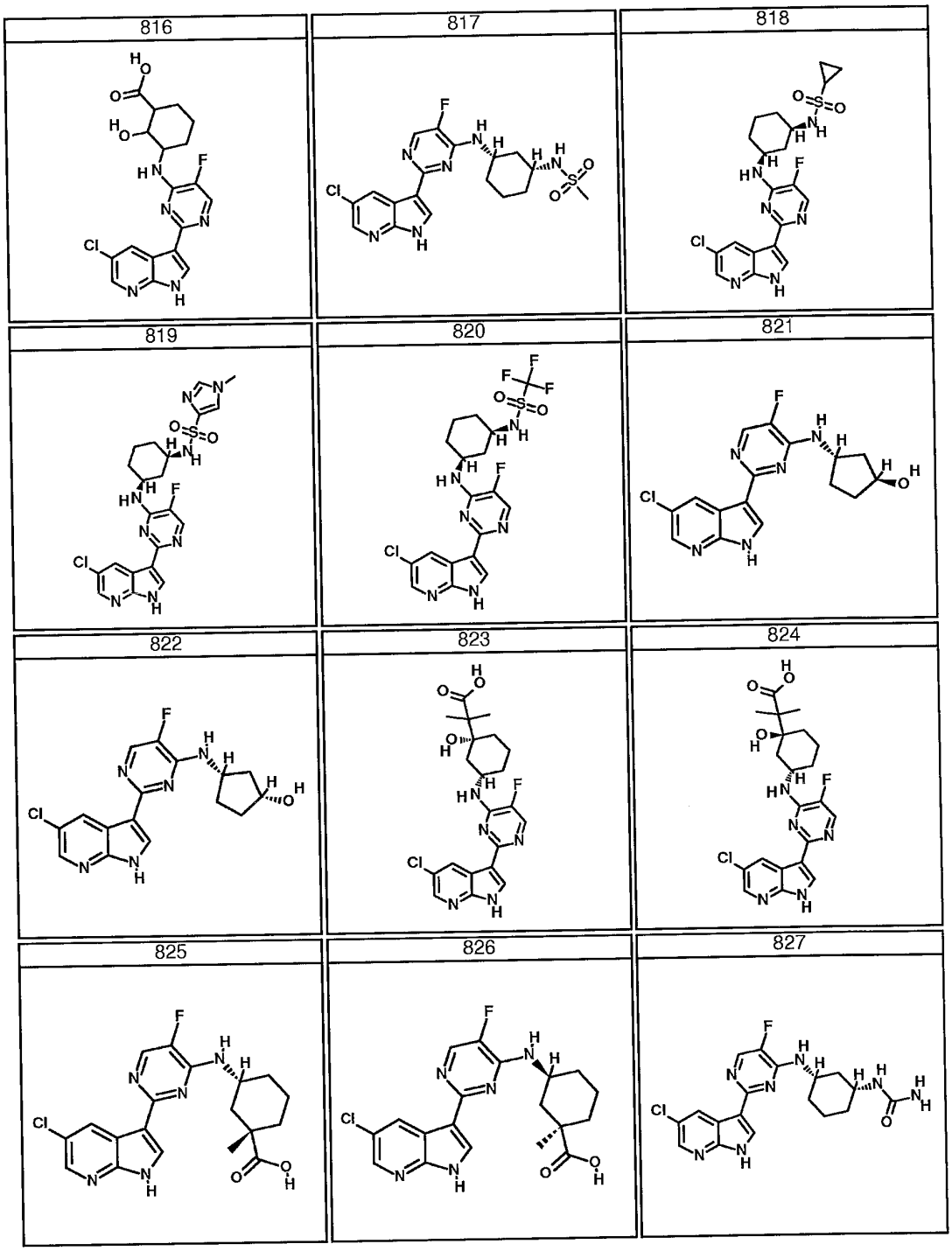


FIG. 4

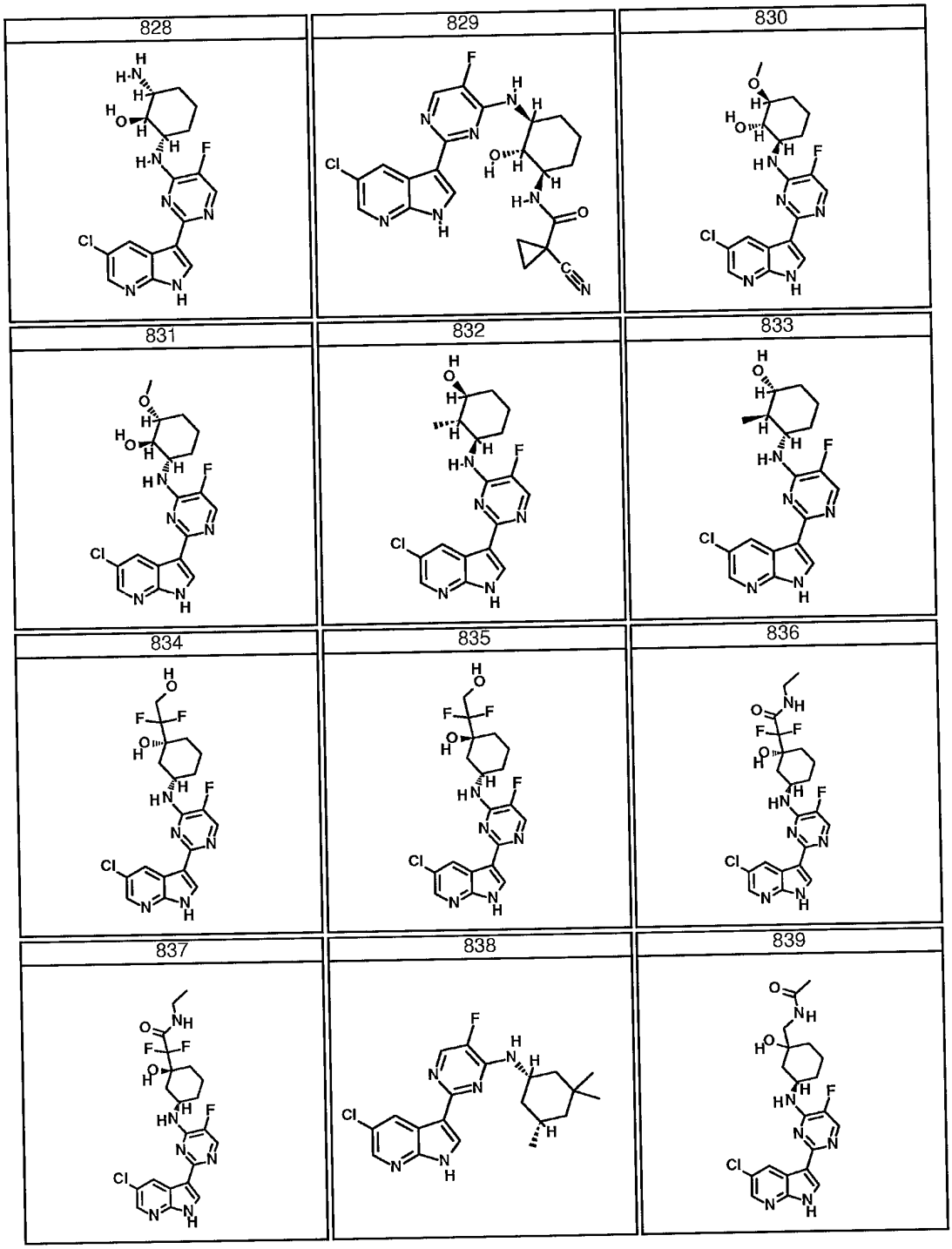


FIG. 4

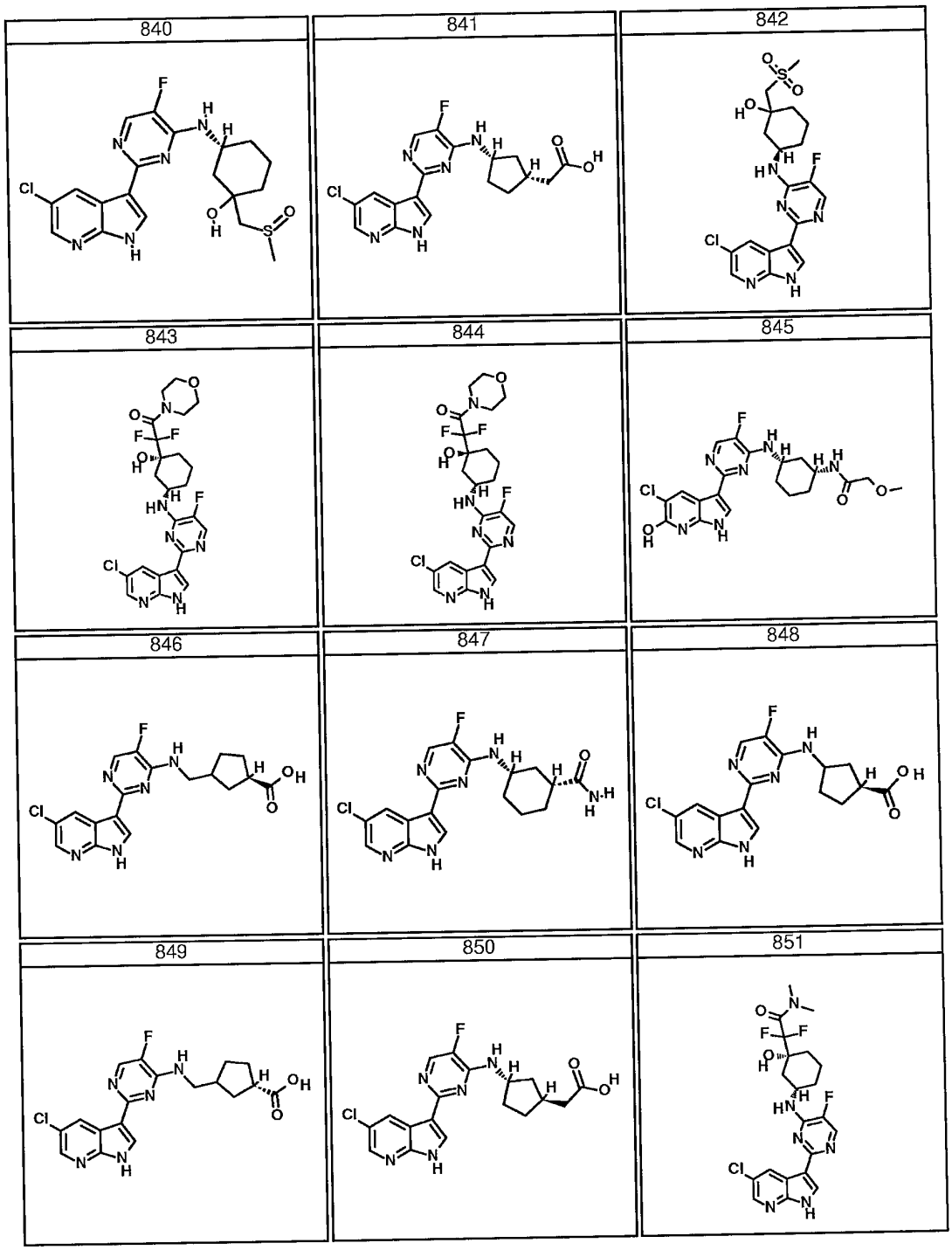


FIG. 4

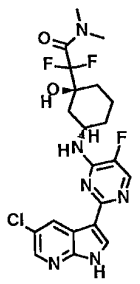
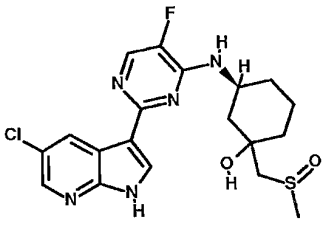
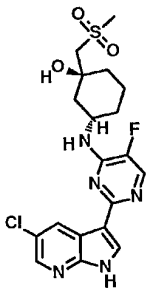
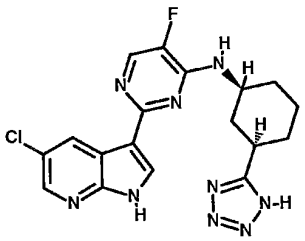
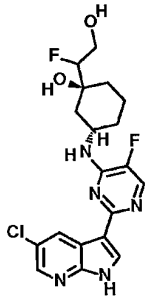
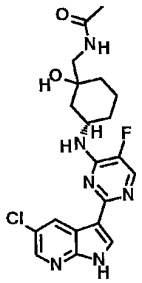
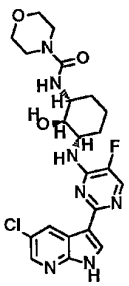
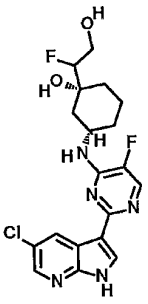
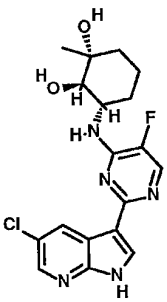
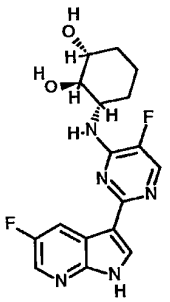
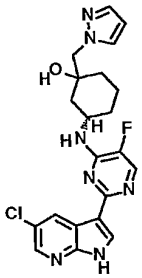
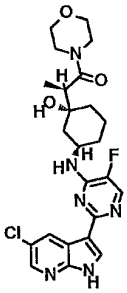
852	853	854
		
855	856	857
		
858	859	860
		
861	862	863
		

FIG. 4

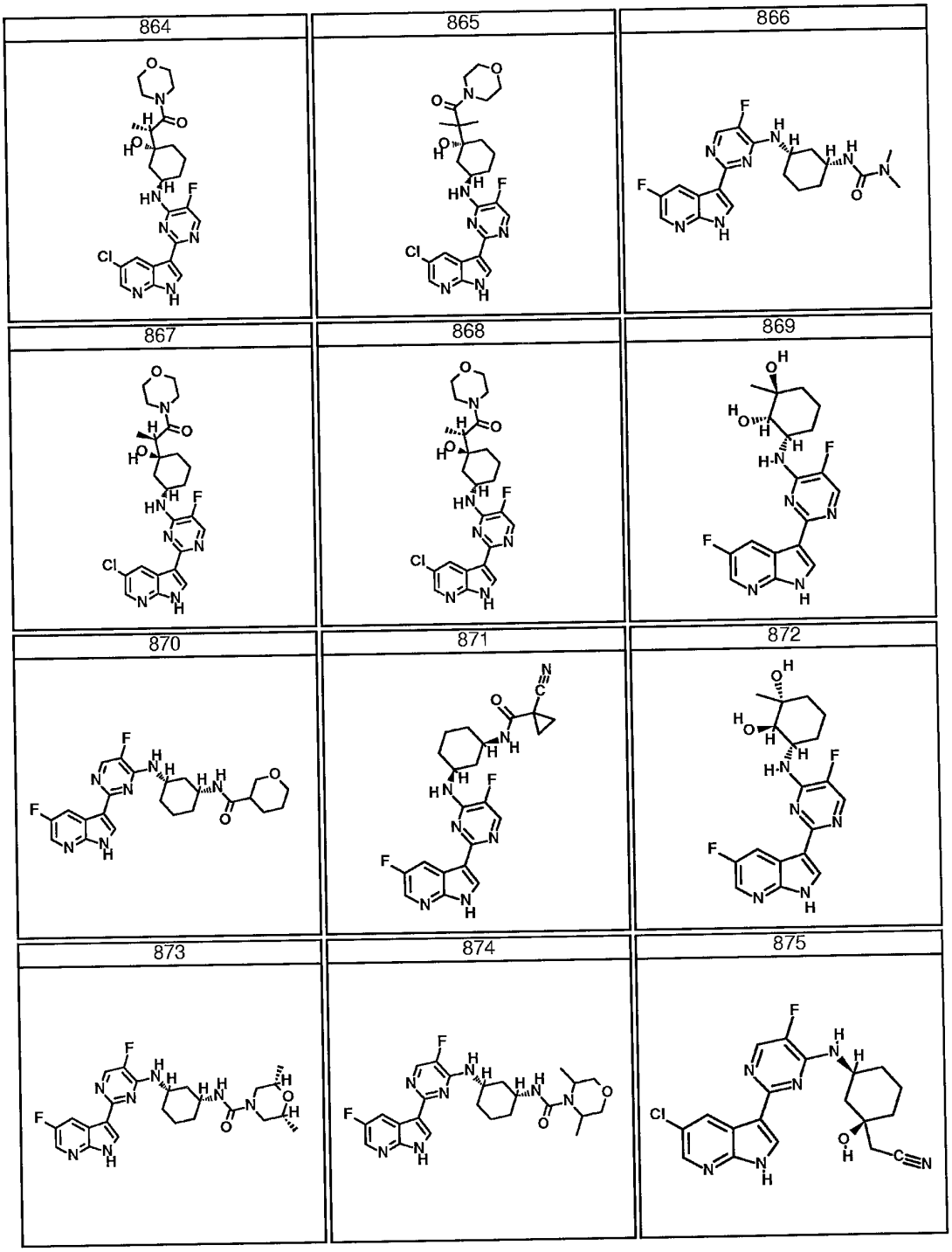


FIG. 4

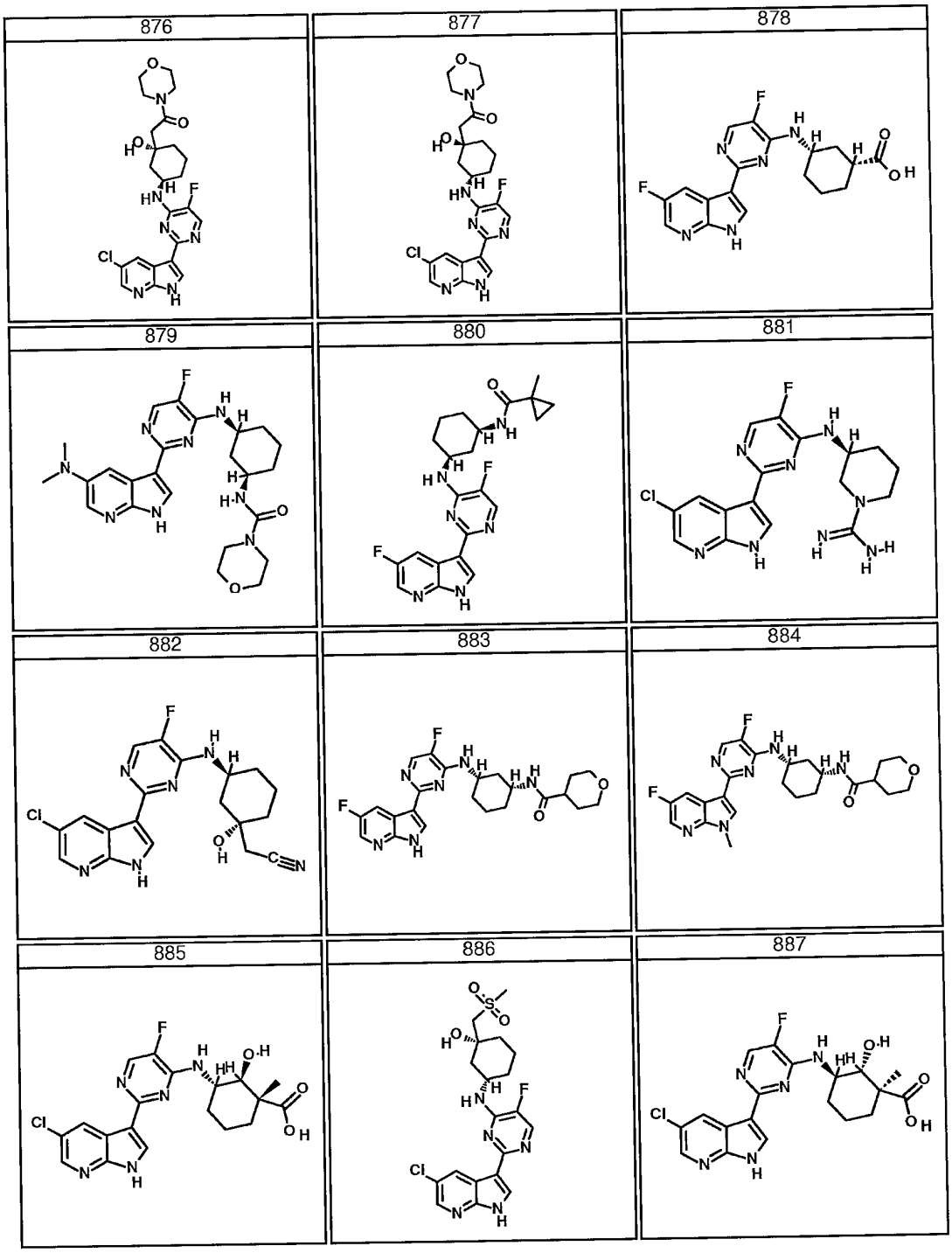


FIG. 4

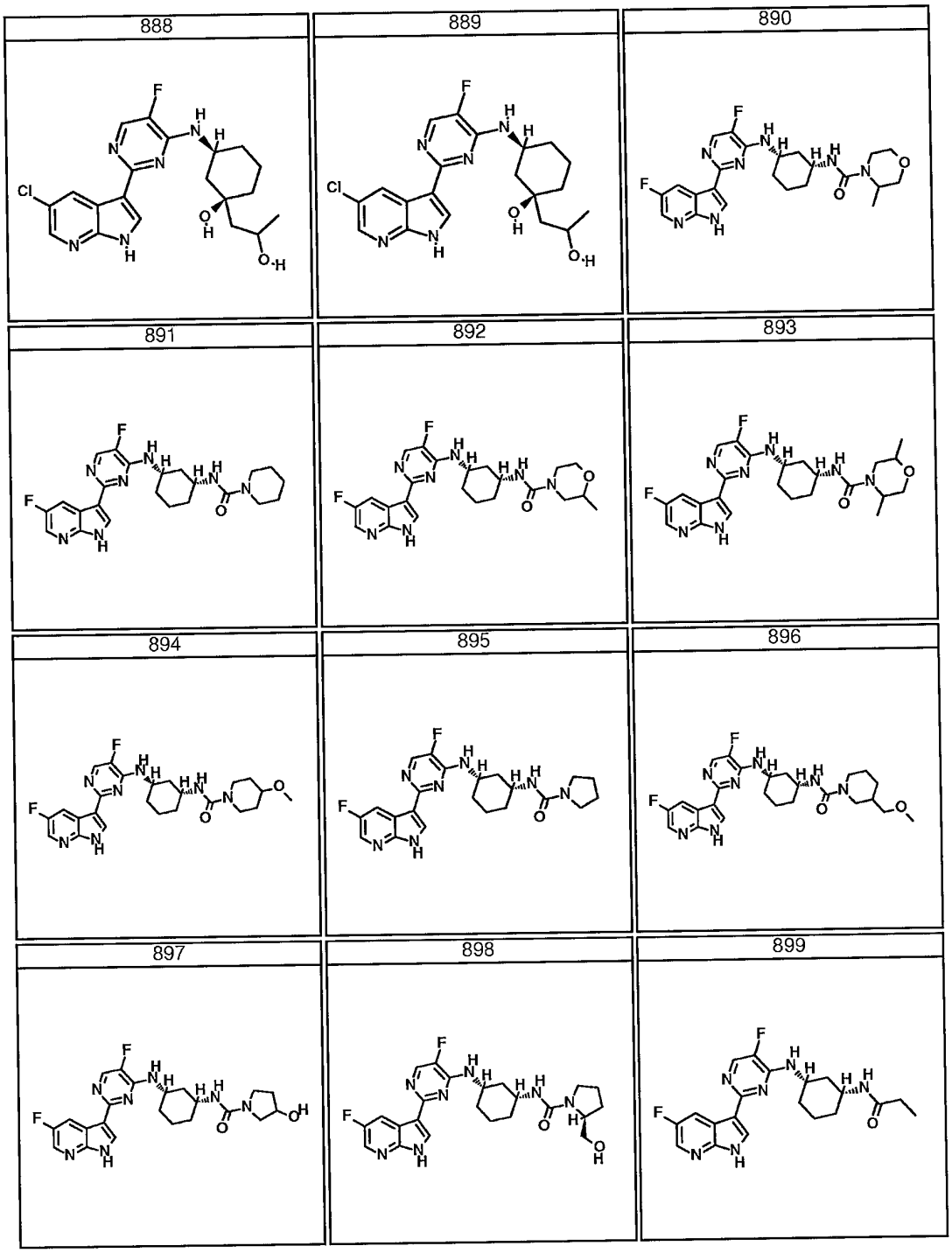


FIG. 4

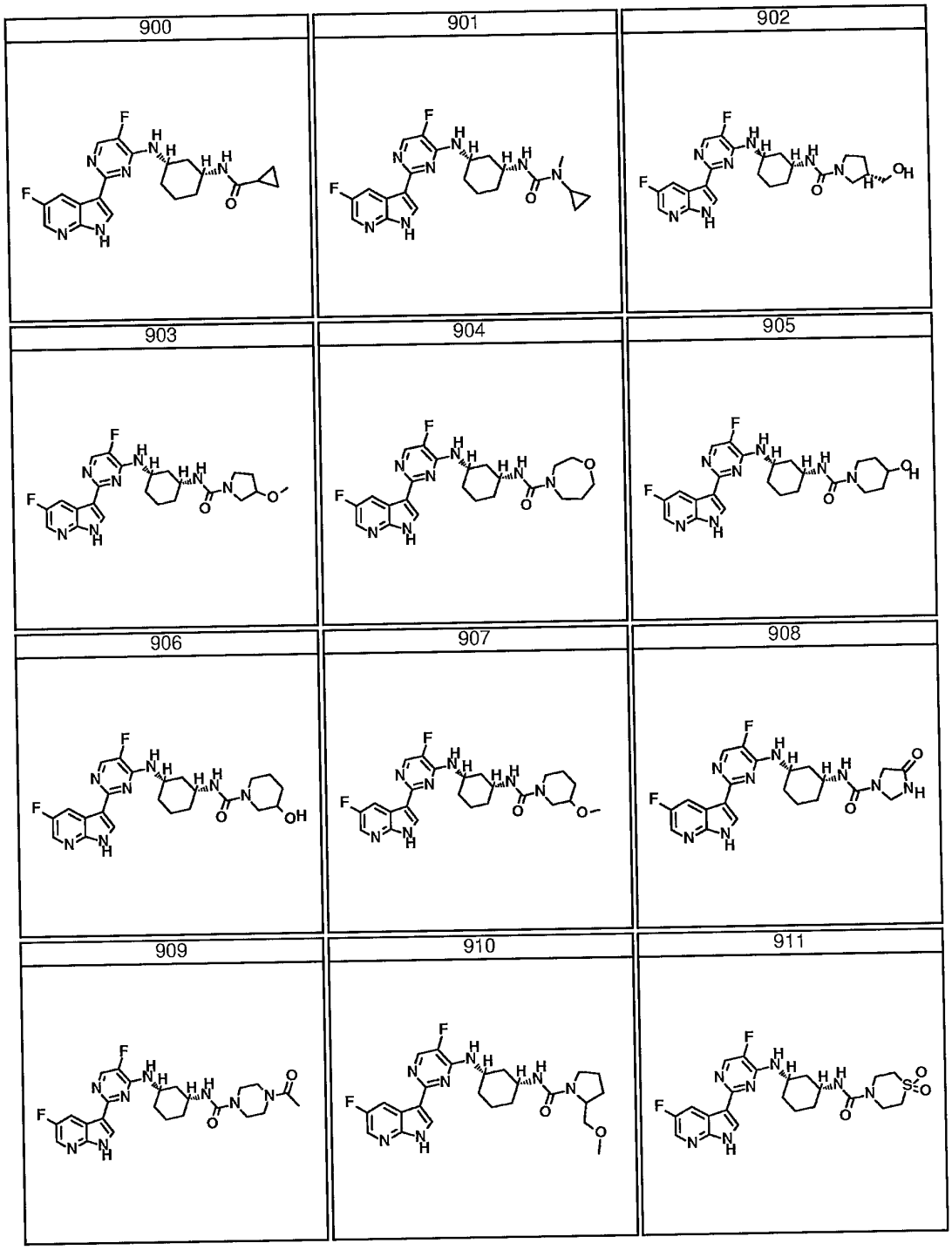


FIG. 4

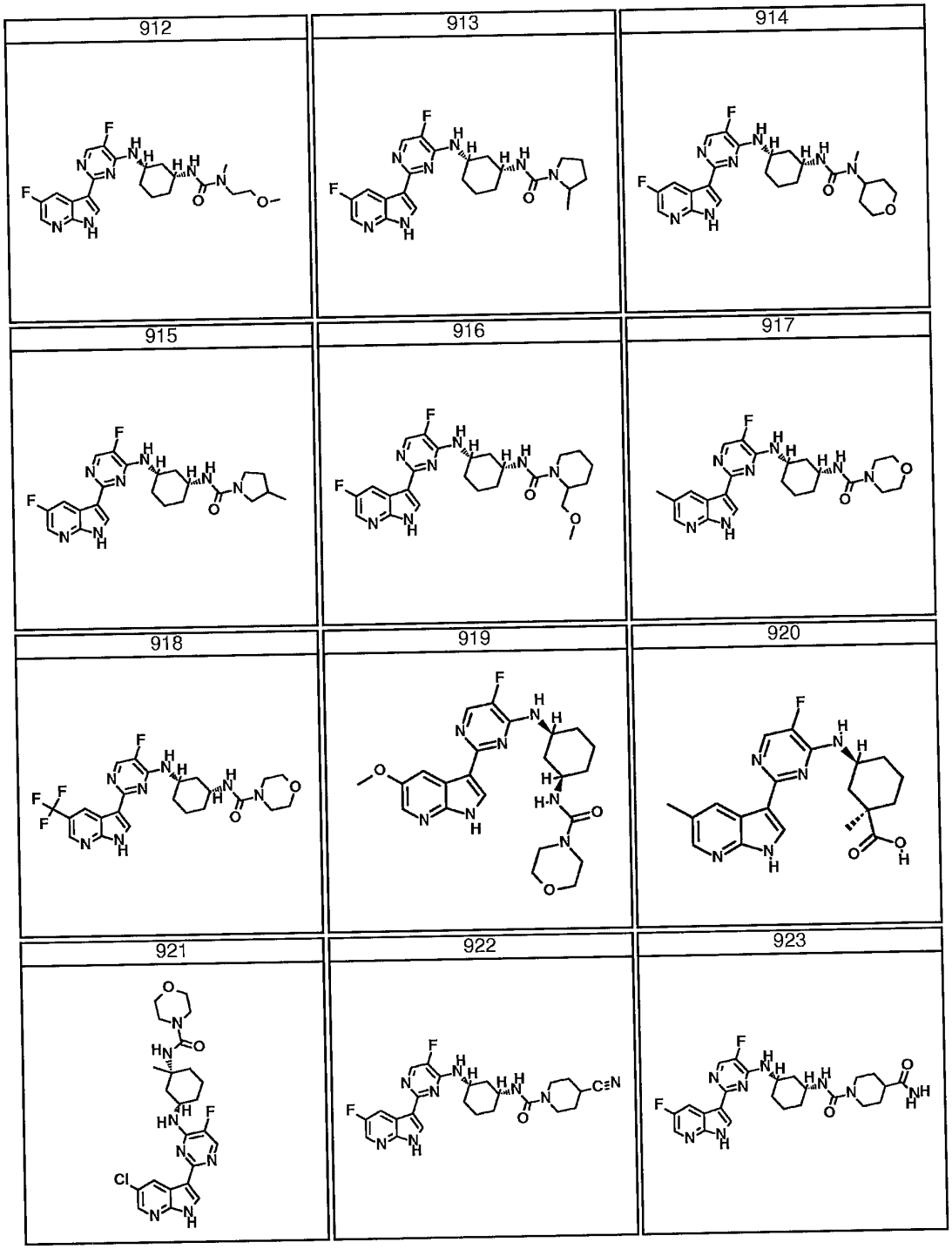


FIG. 4

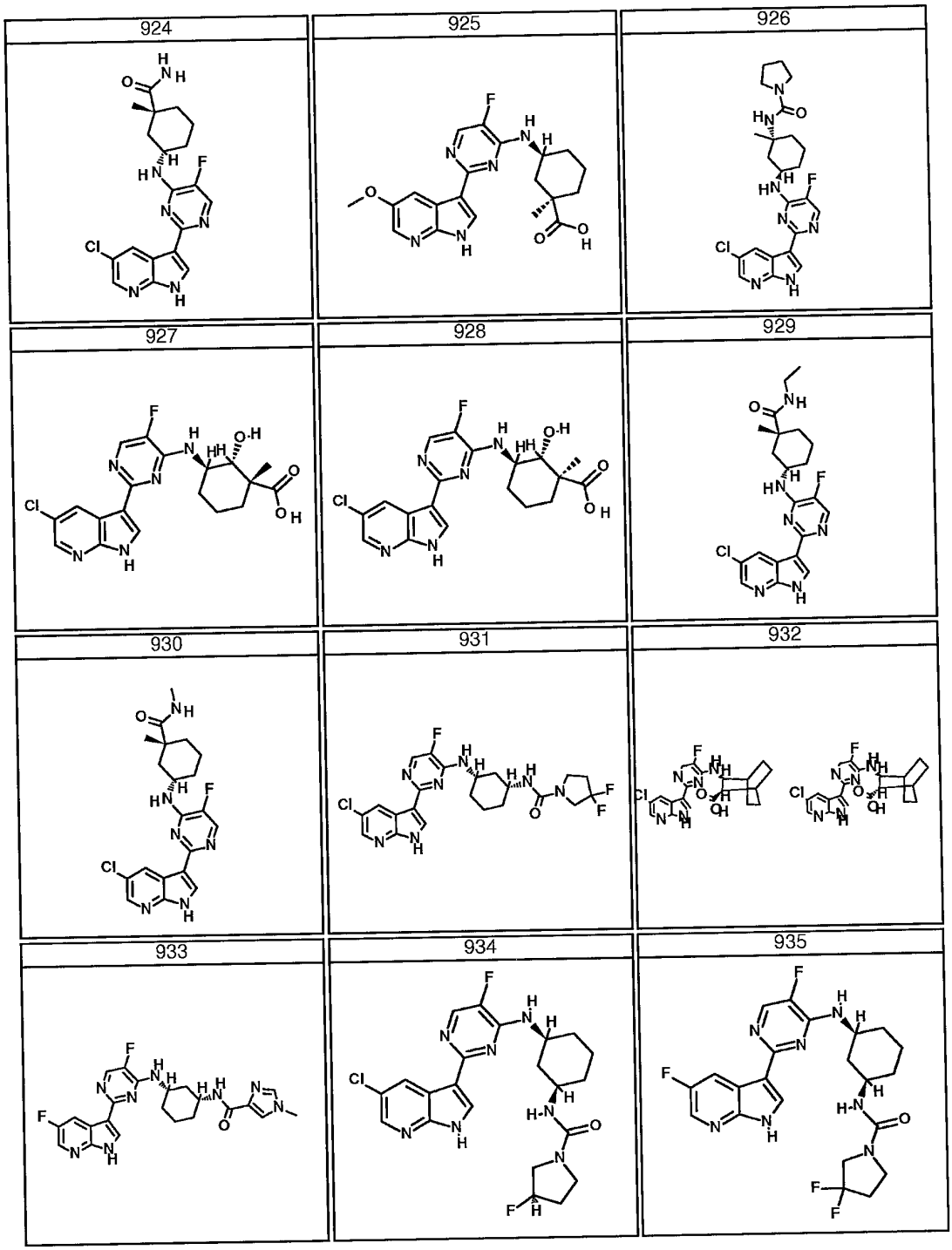


FIG. 4

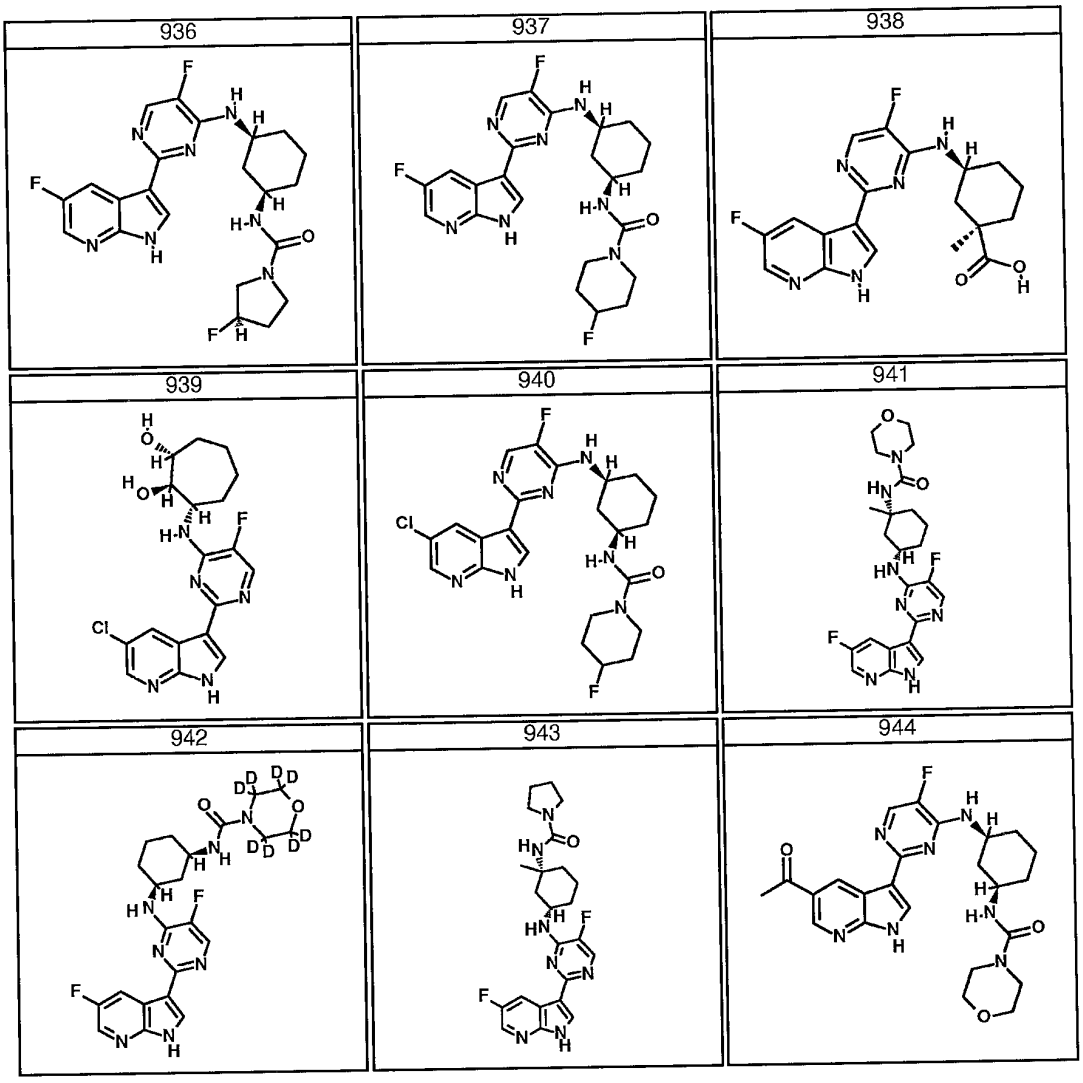
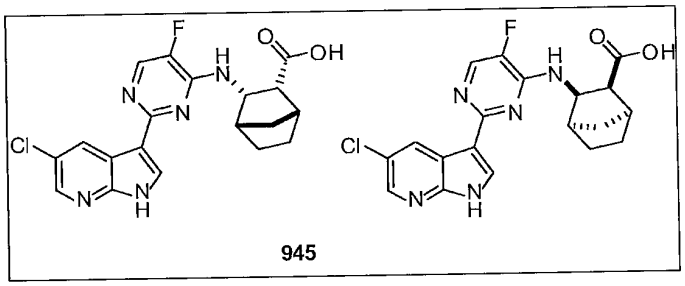
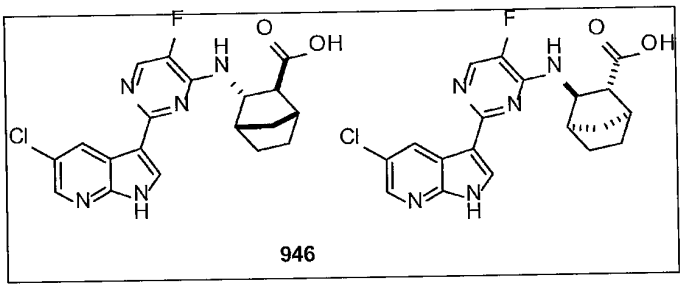
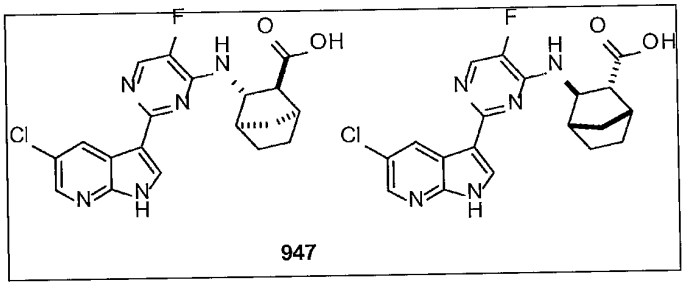
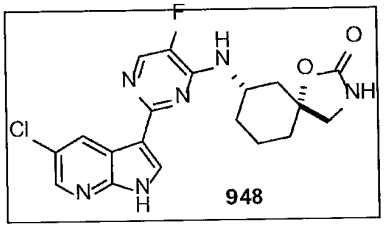


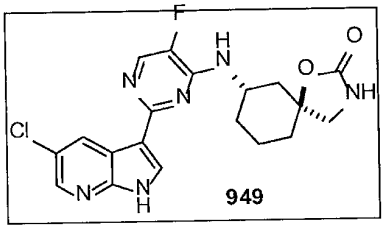
FIG. 4

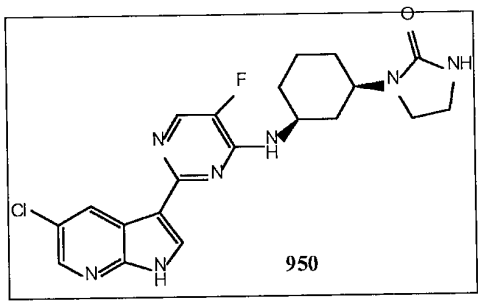












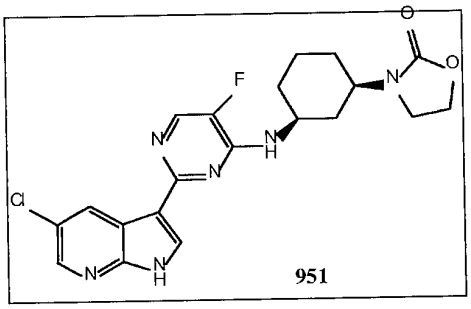


FIG. 5

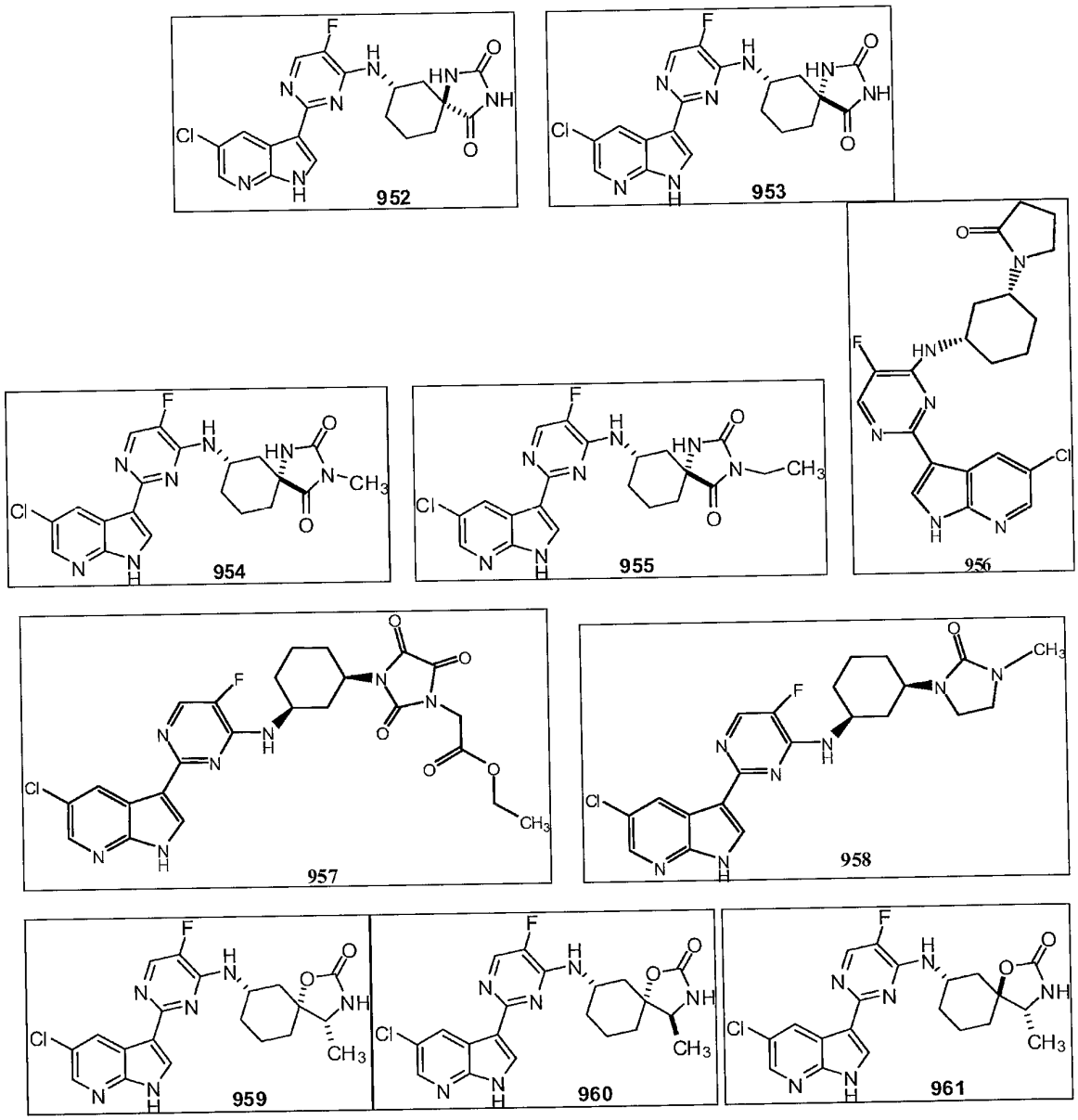


FIG. 5

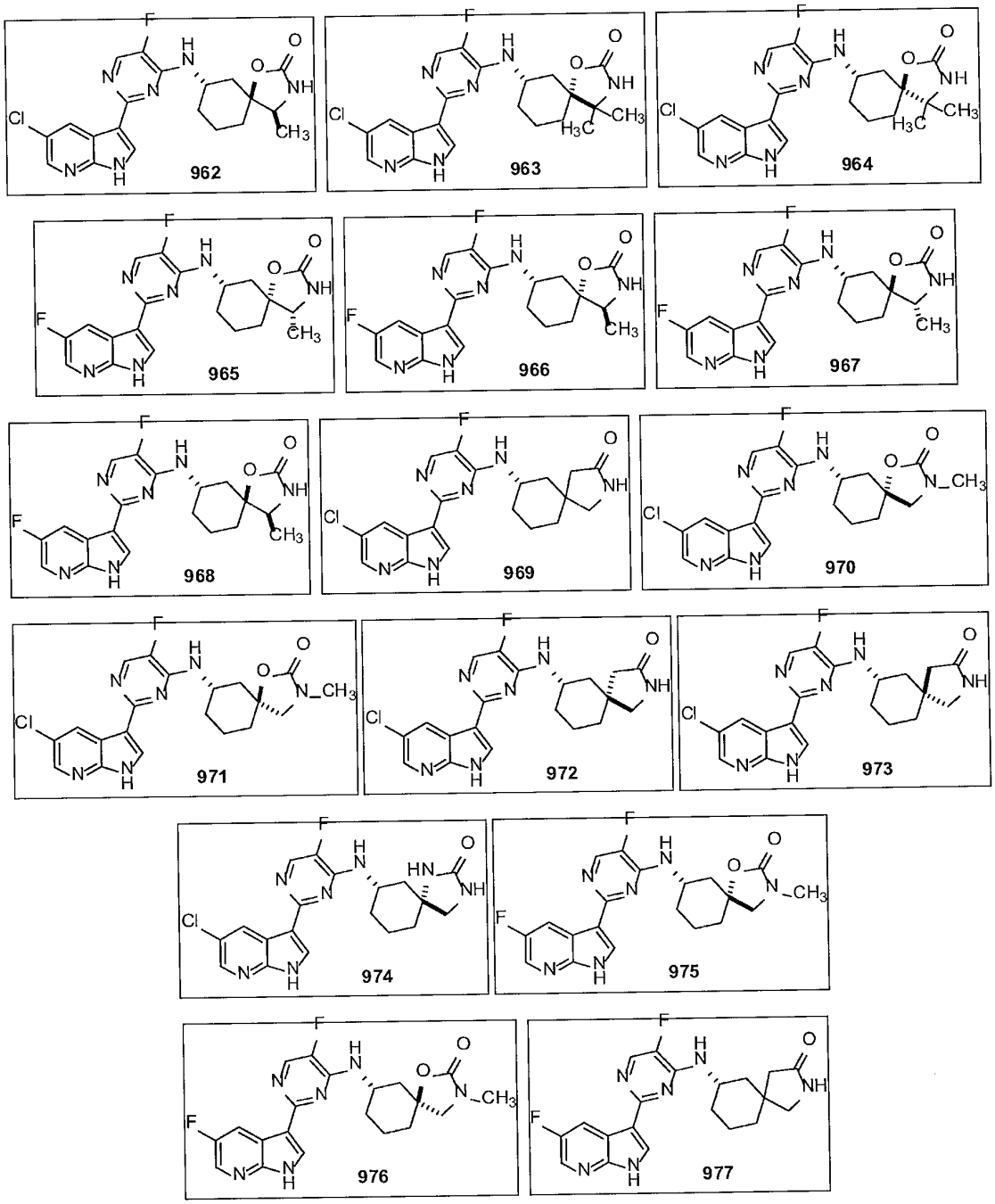


FIG. 5

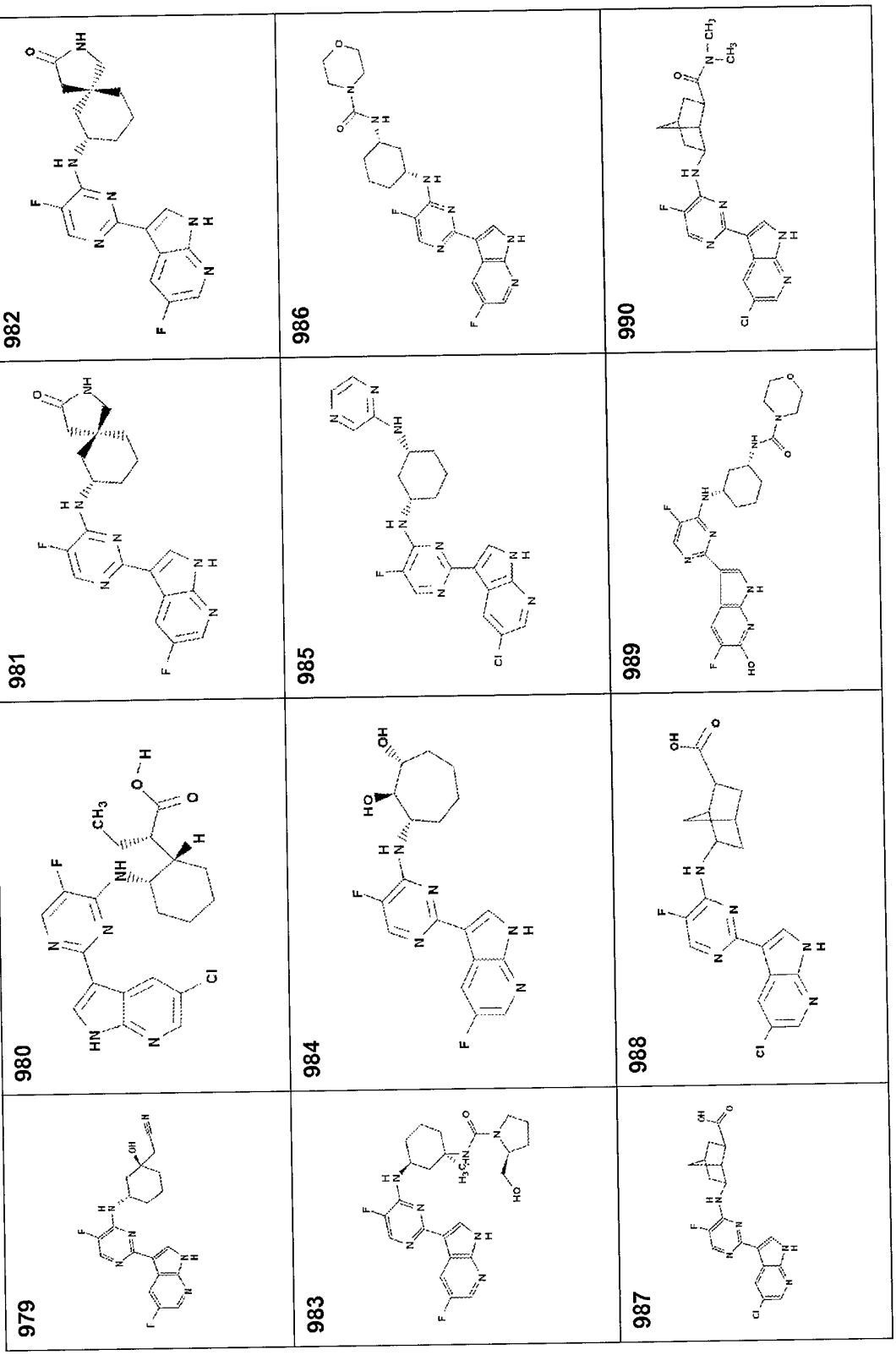


FIG. 6

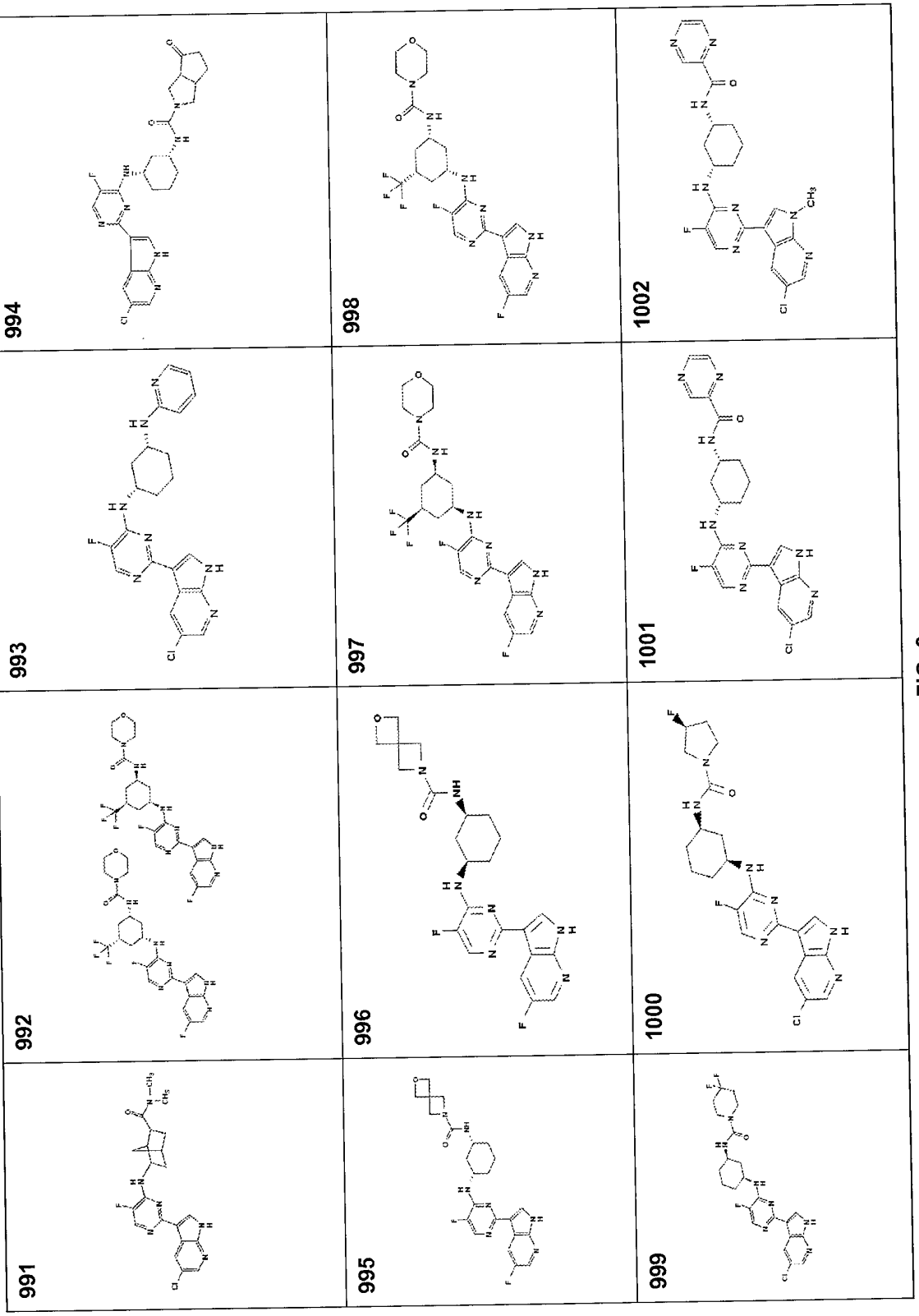


FIG. 6

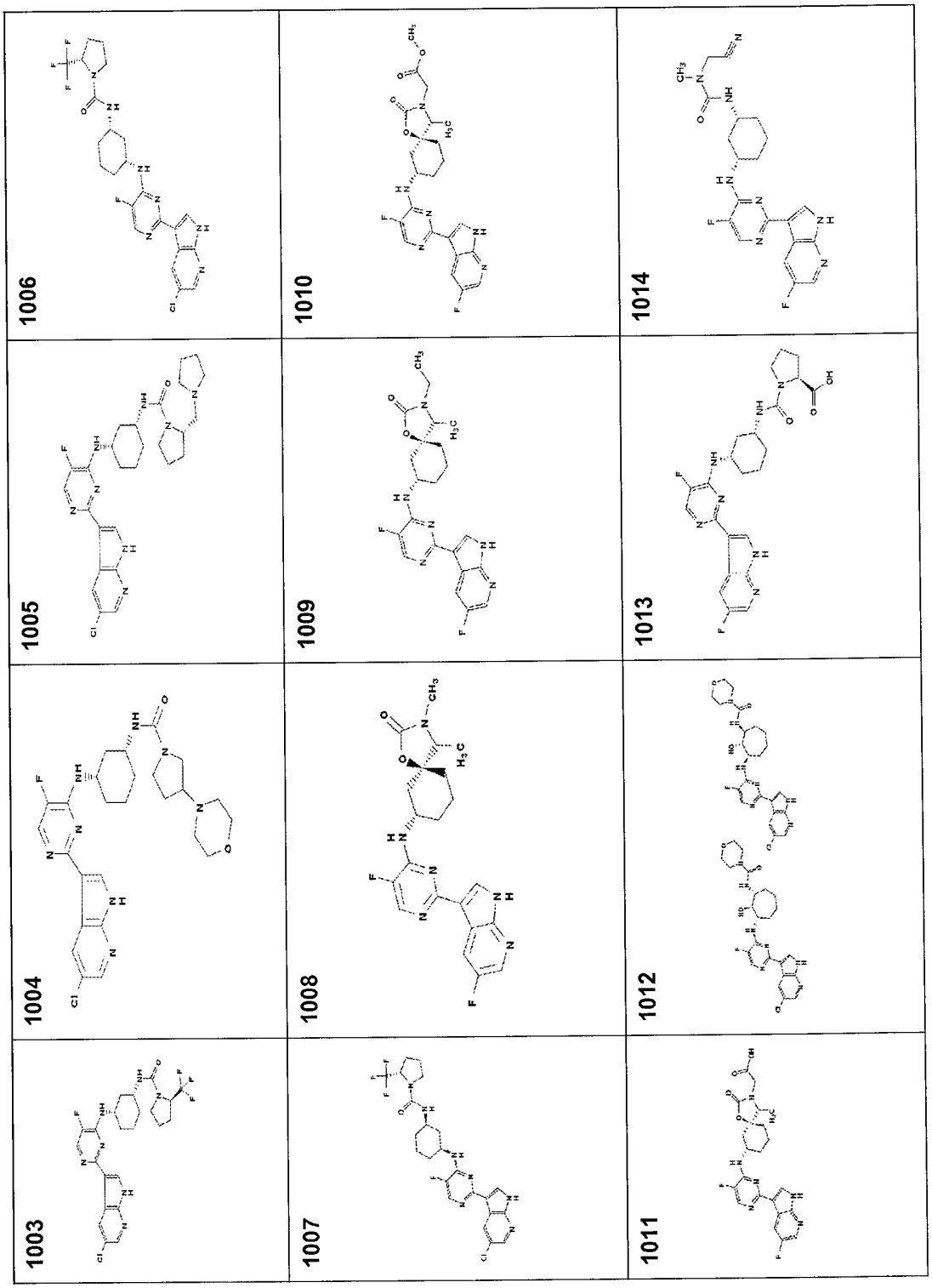


FIG. 6

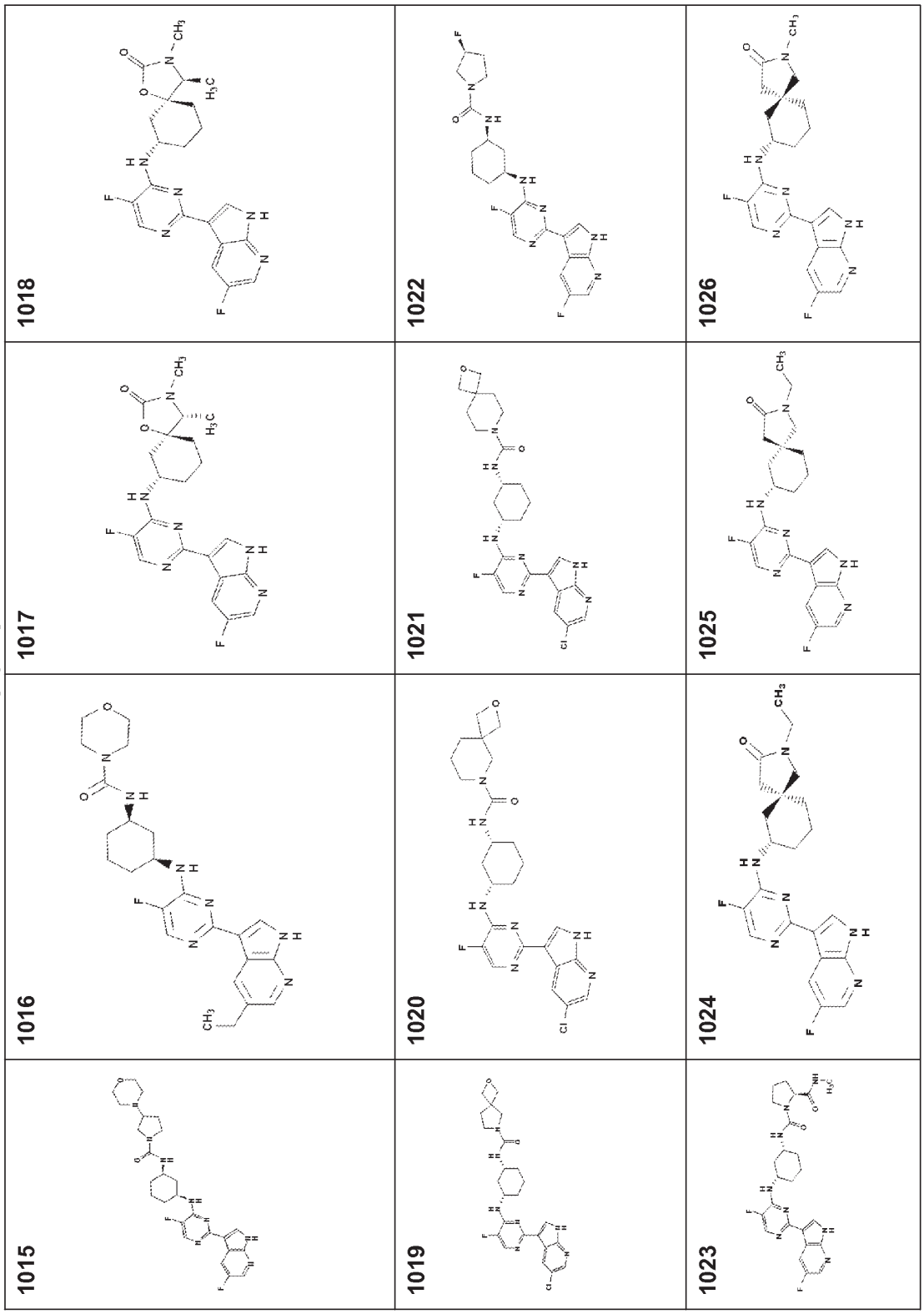


FIG. 6

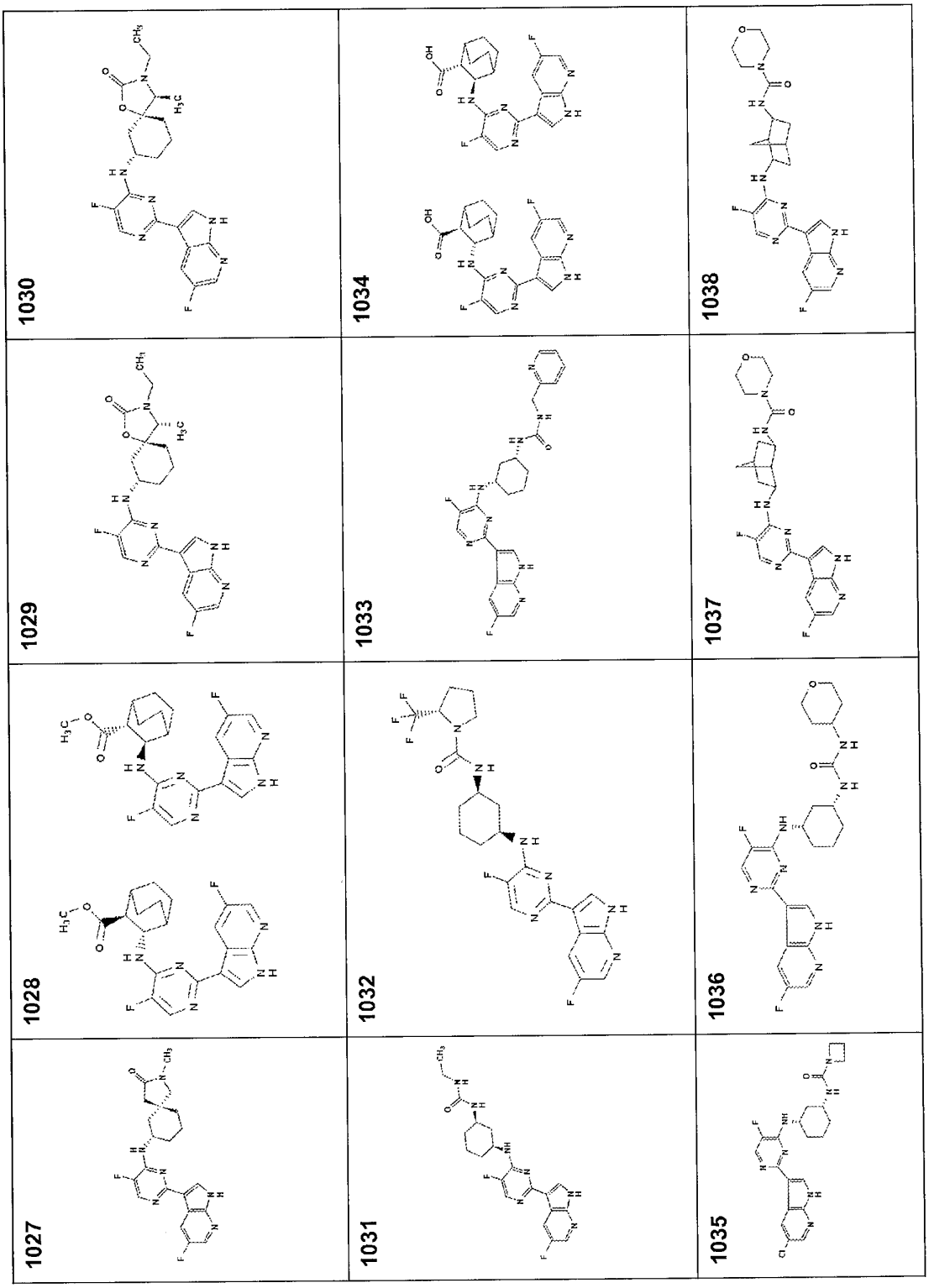


FIG. 6

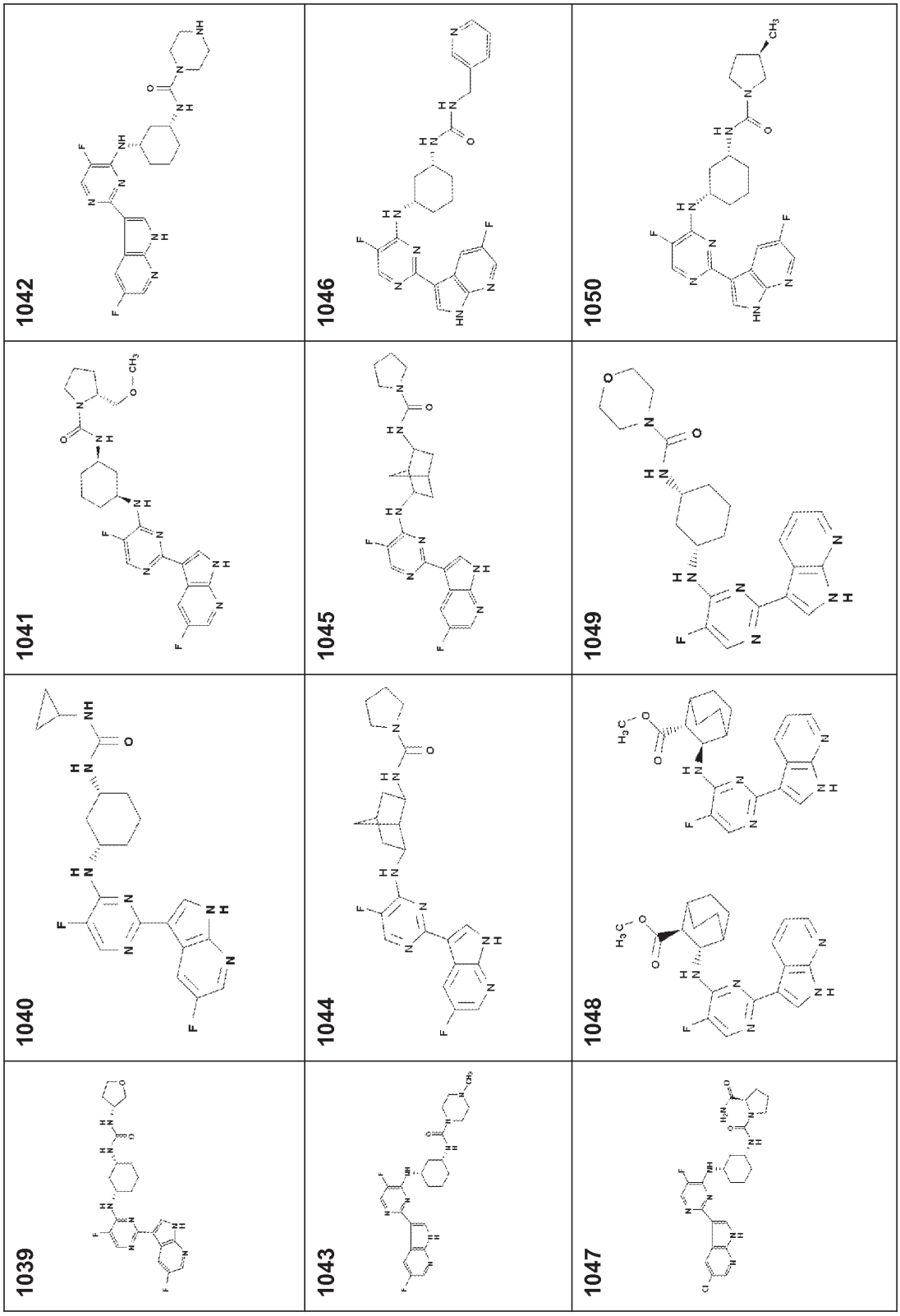


FIG. 6

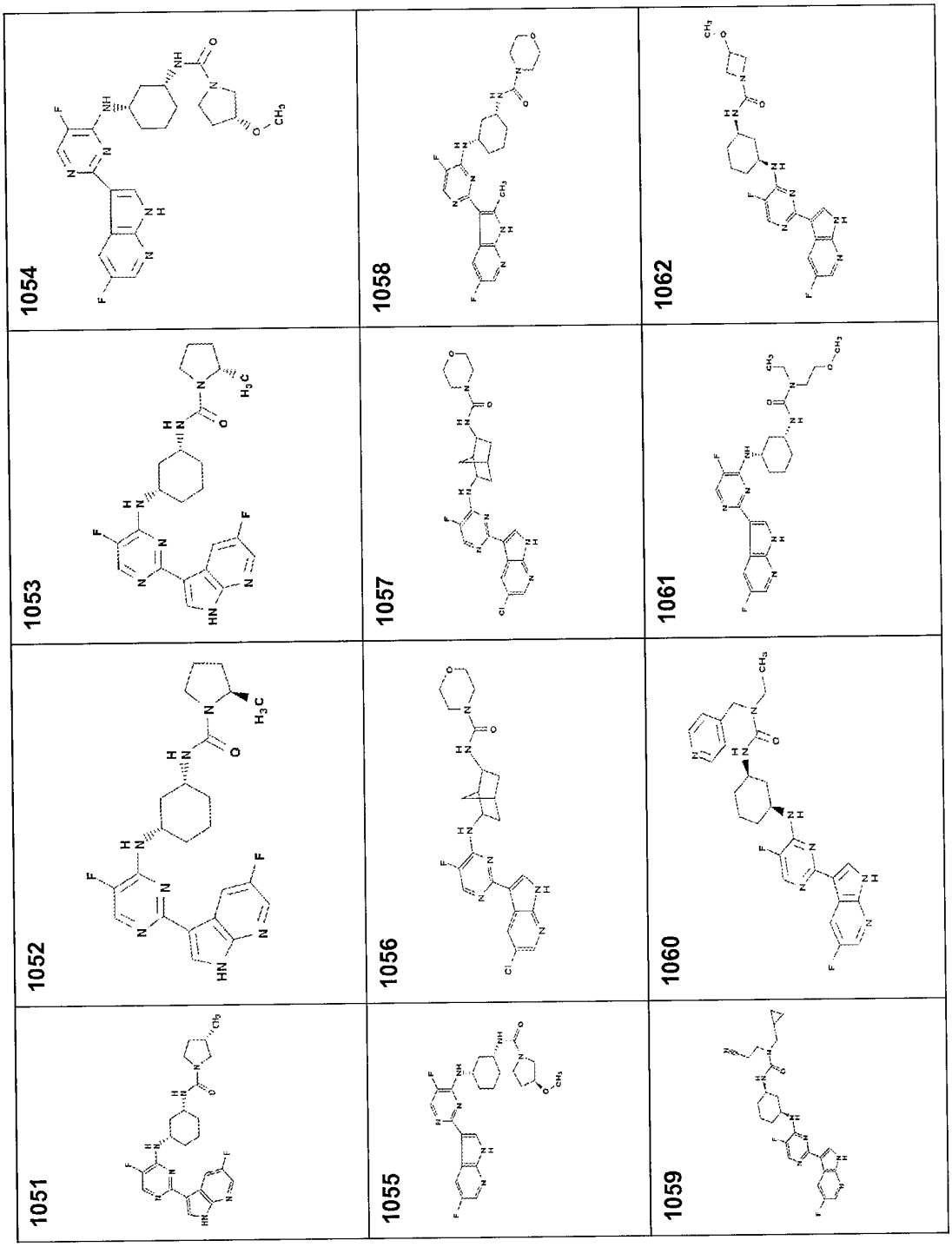


FIG. 6

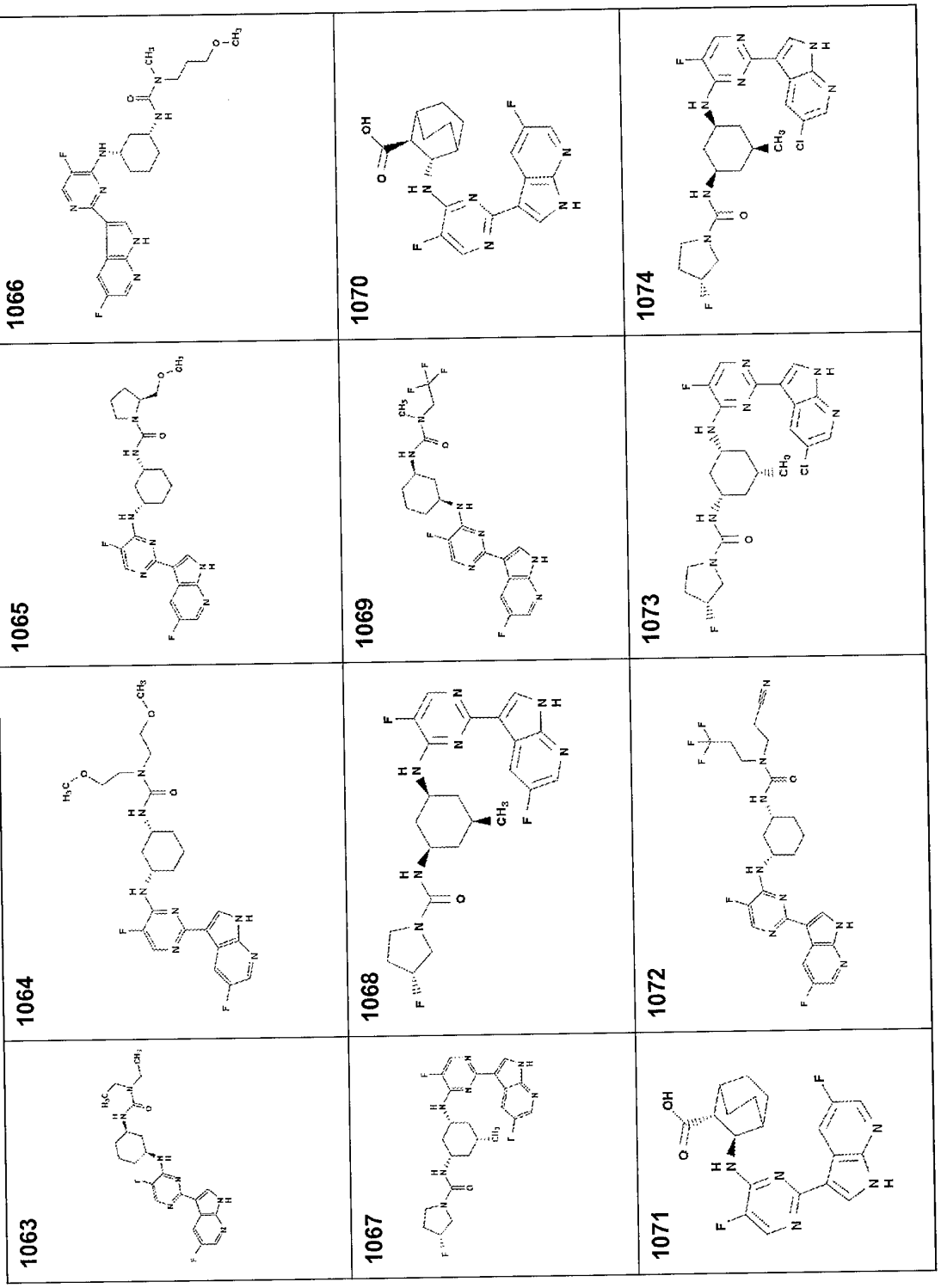


FIG. 6

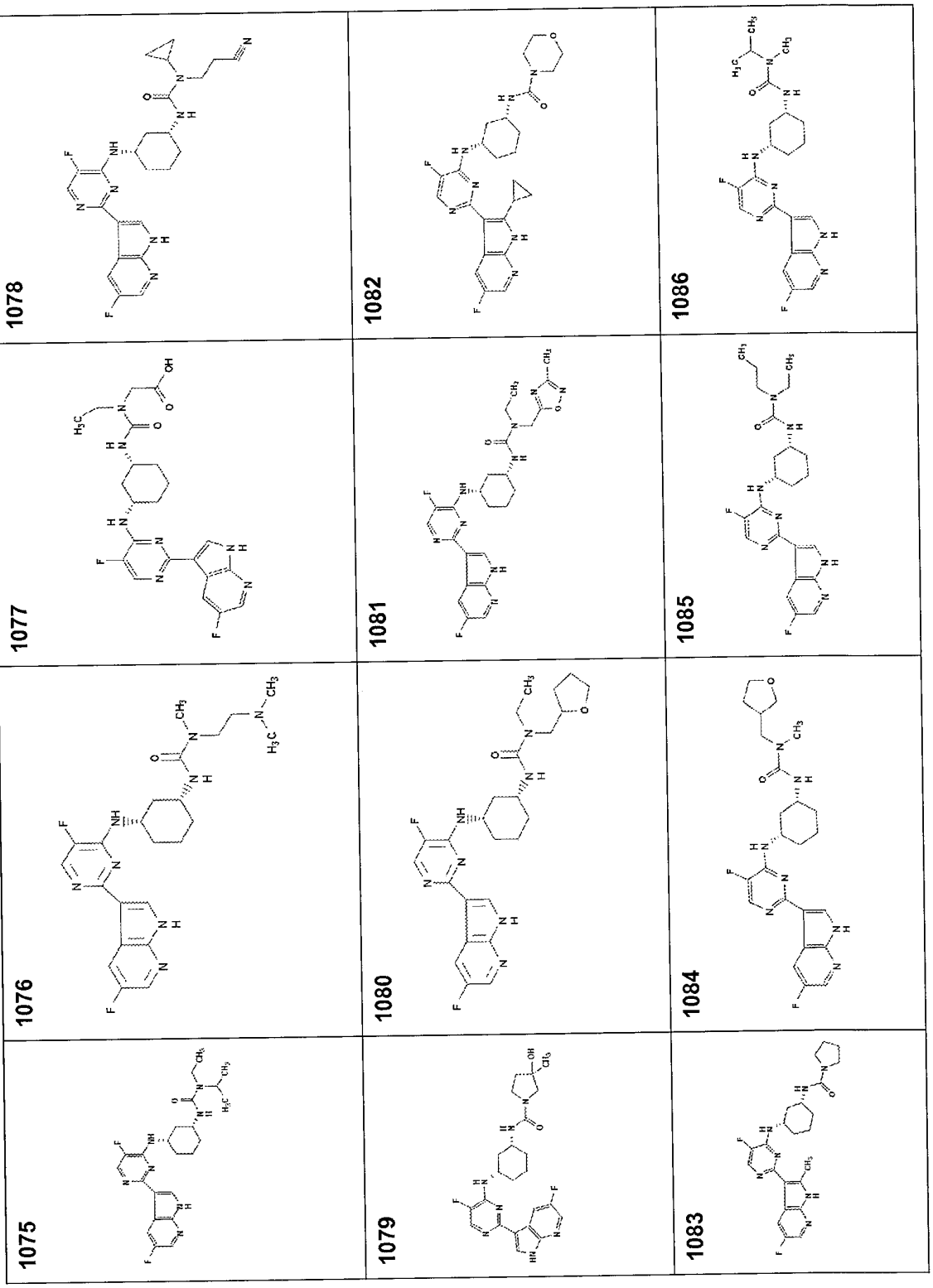


FIG. 6

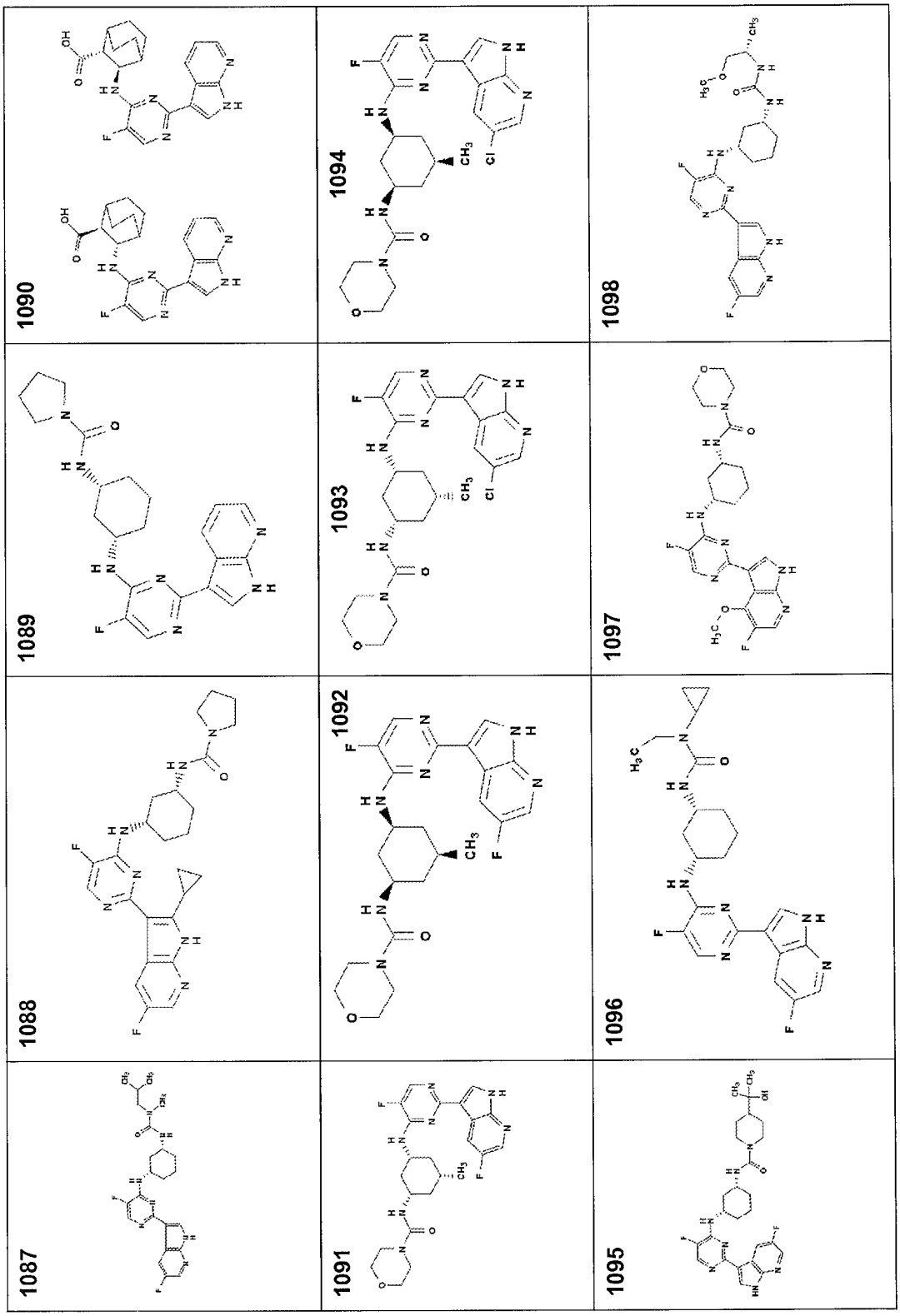


FIG. 6

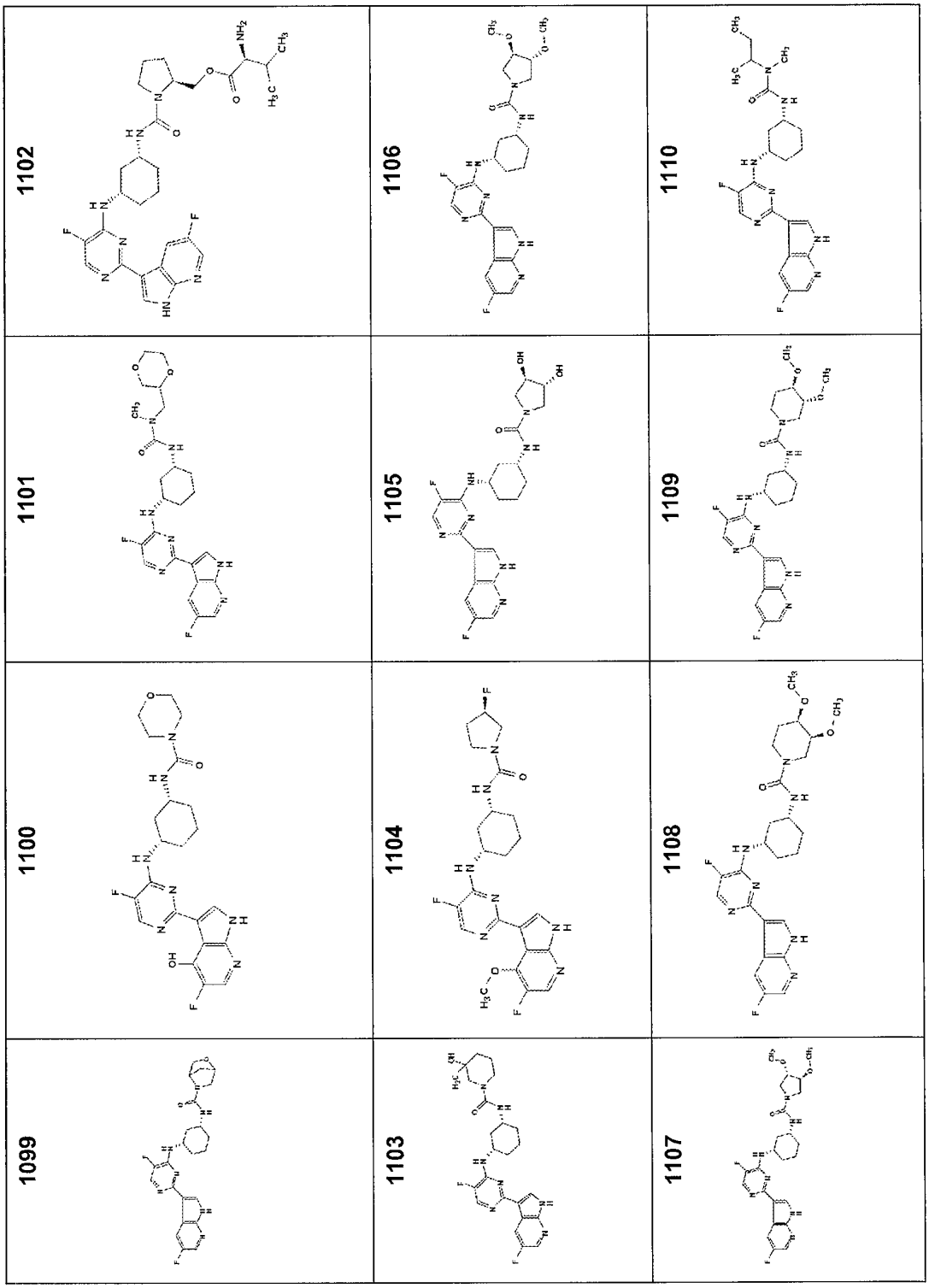


FIG. 6

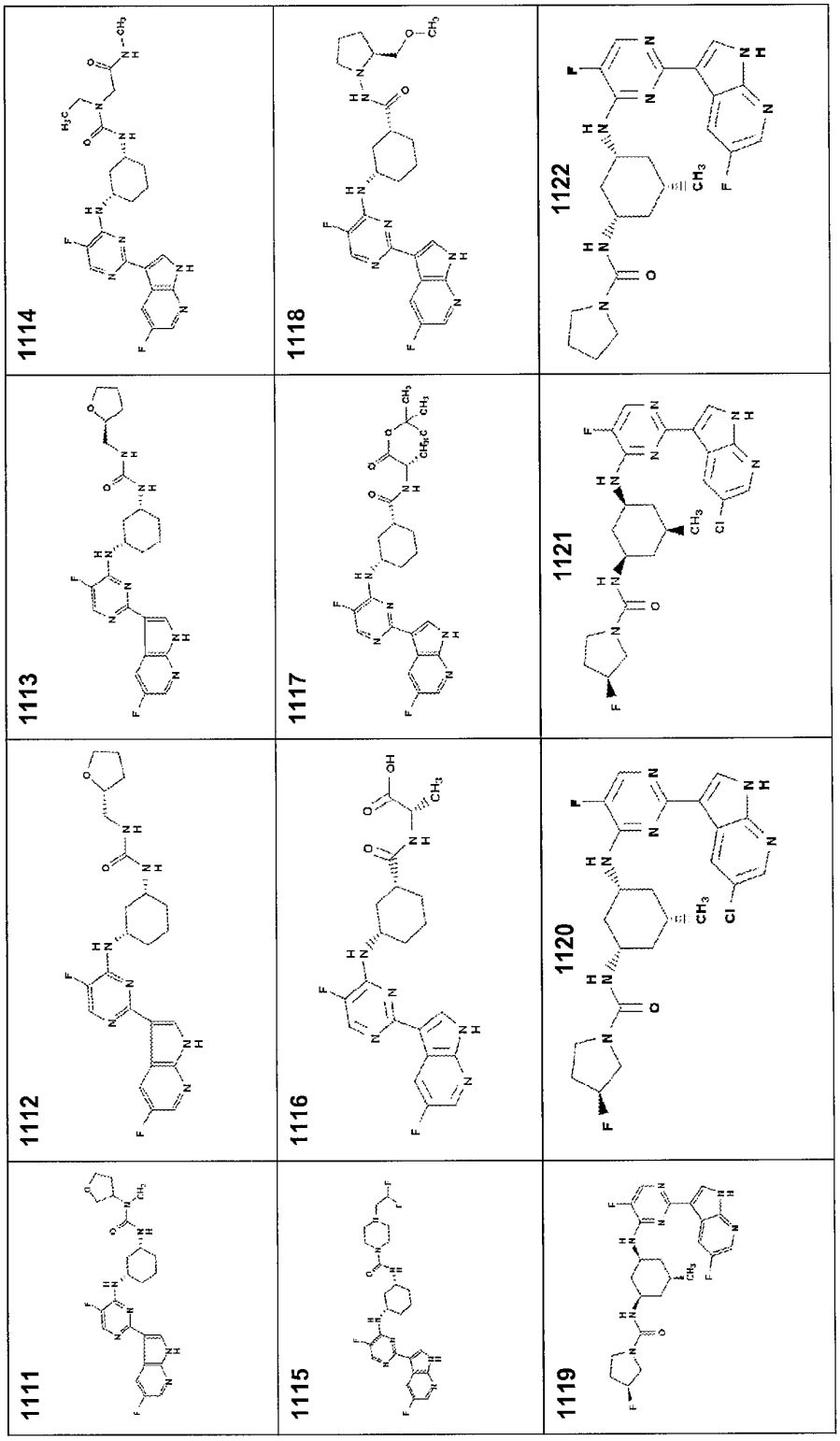


FIG. 6

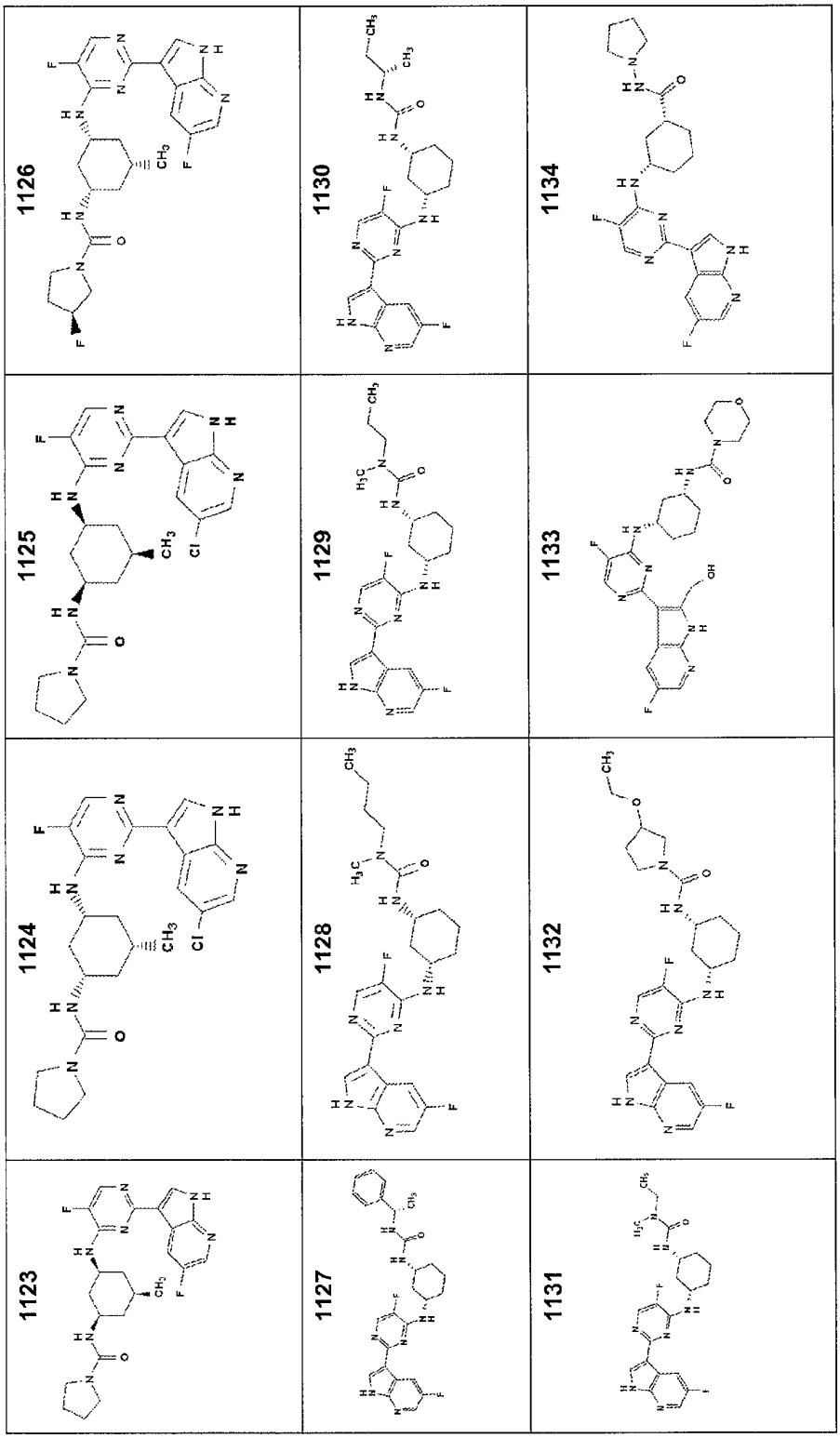


FIG. 6

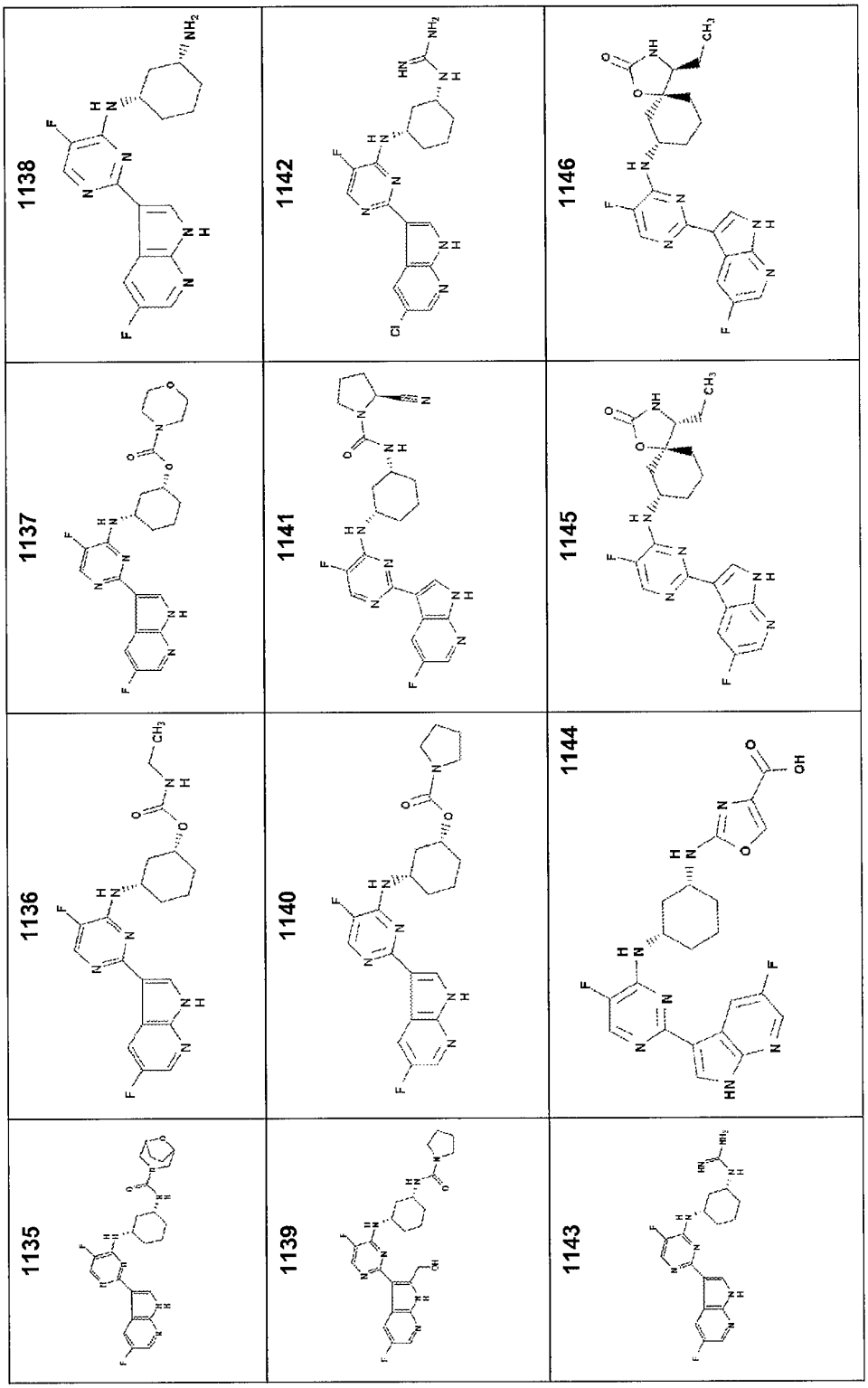


FIG. 6

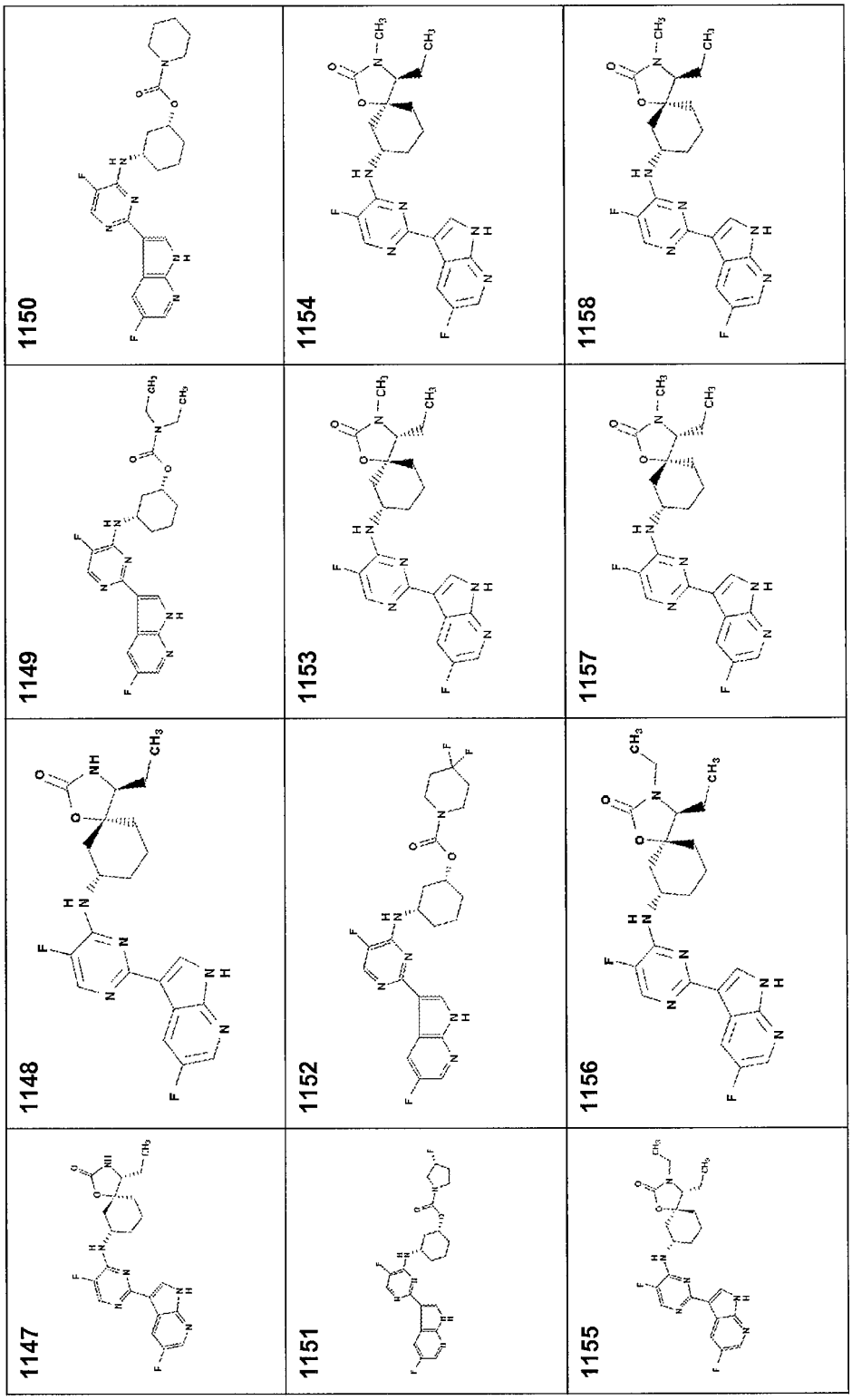


FIG. 6

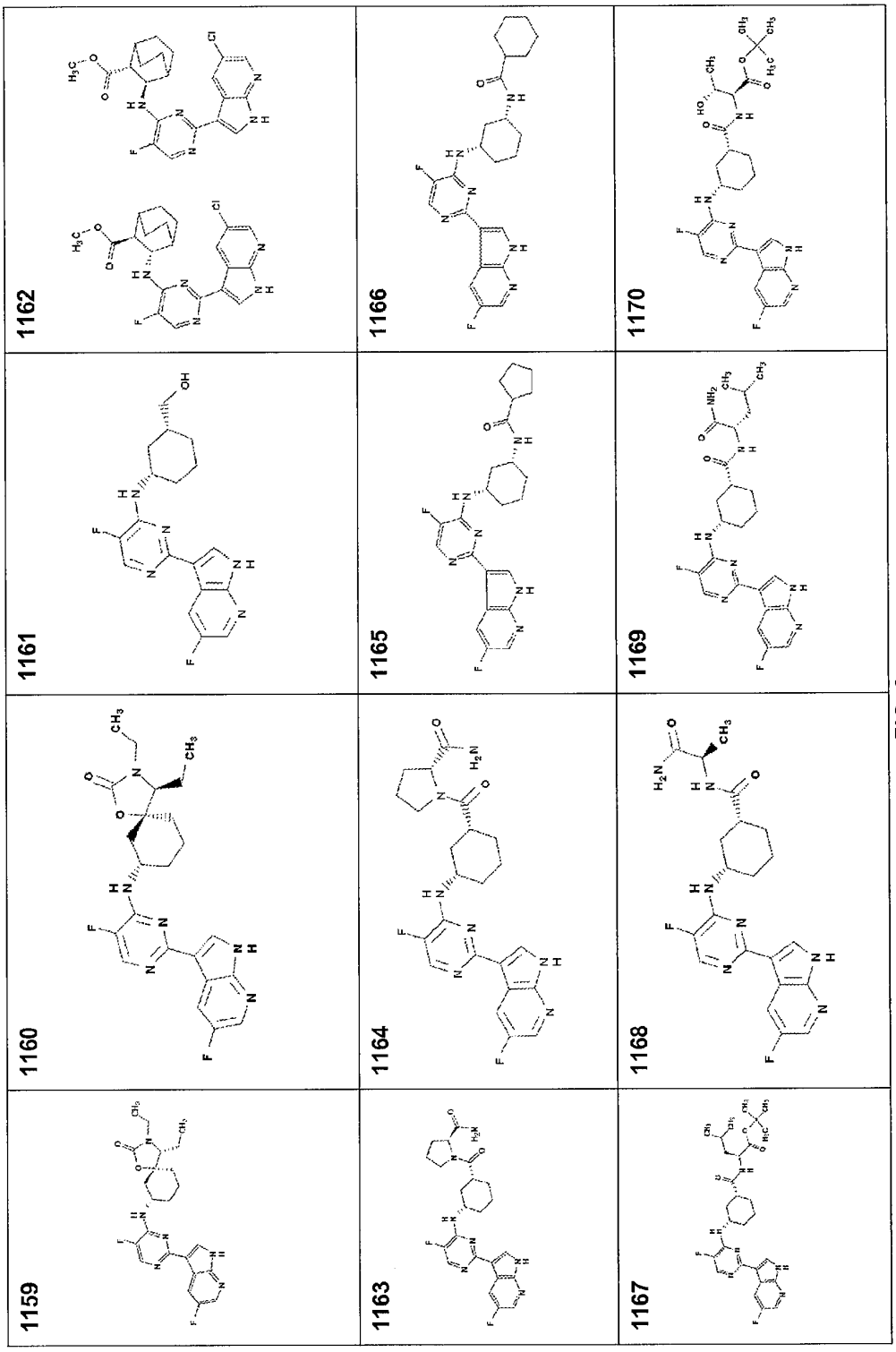


FIG. 6

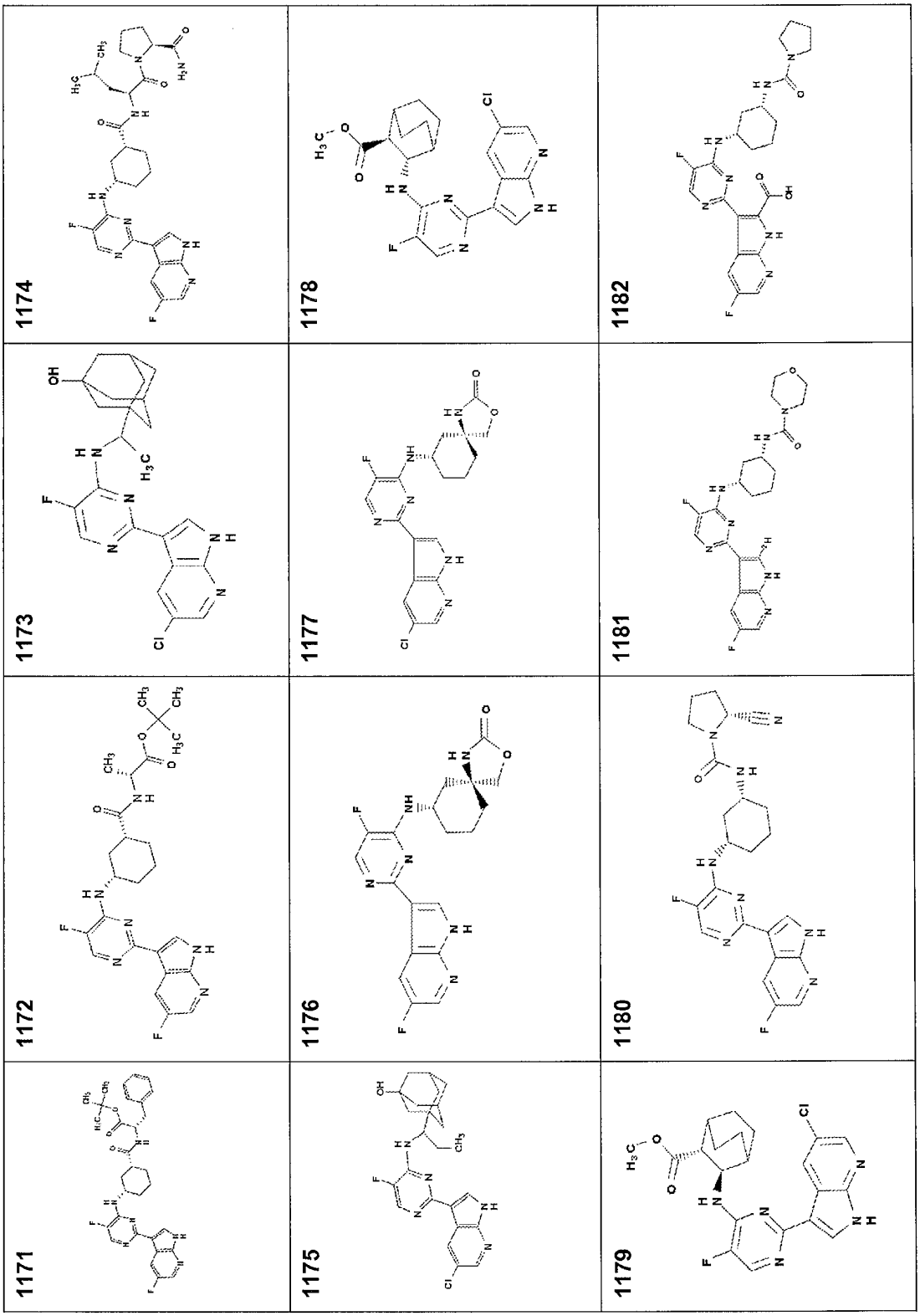


FIG. 6

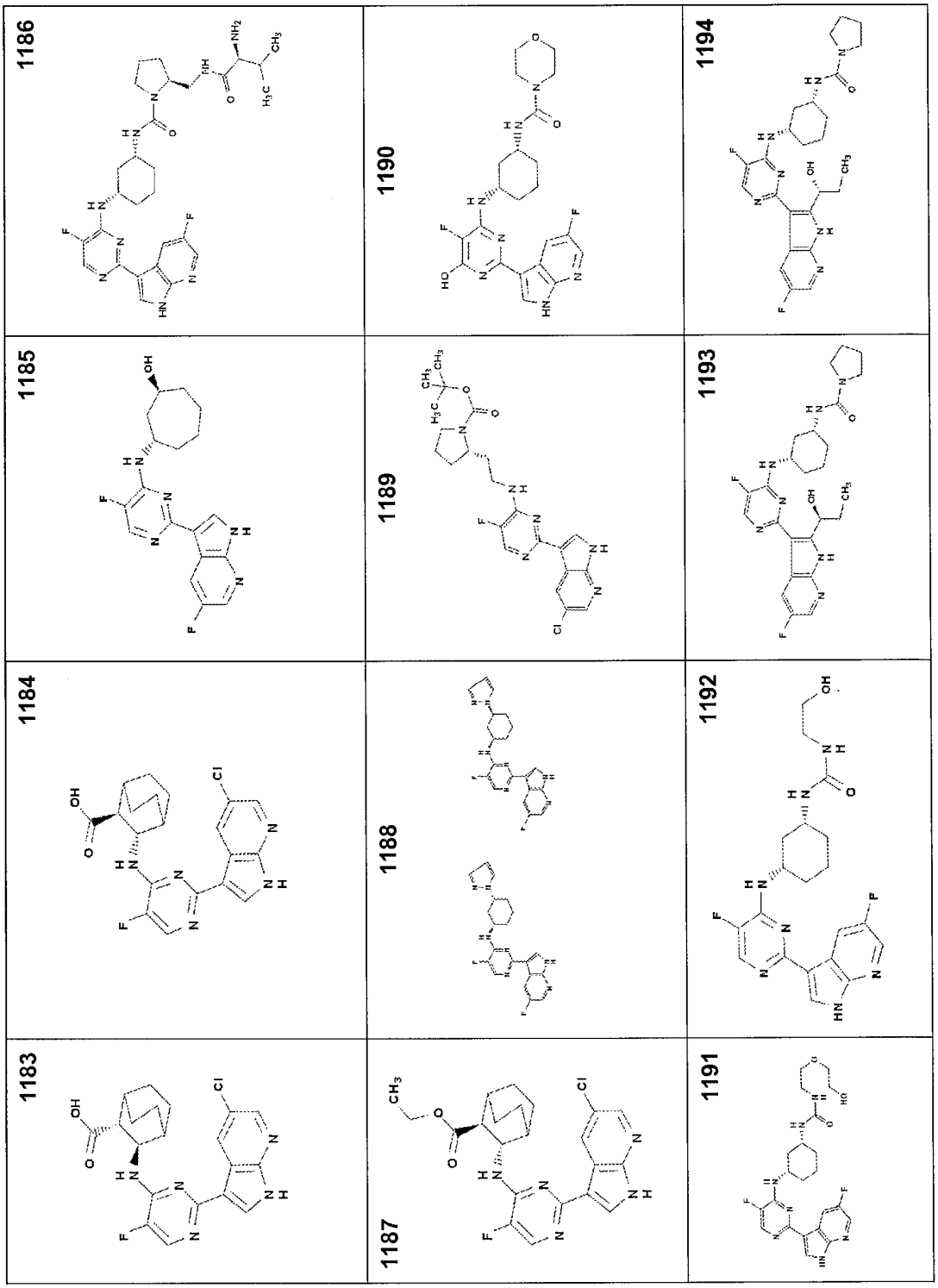


FIG. 6

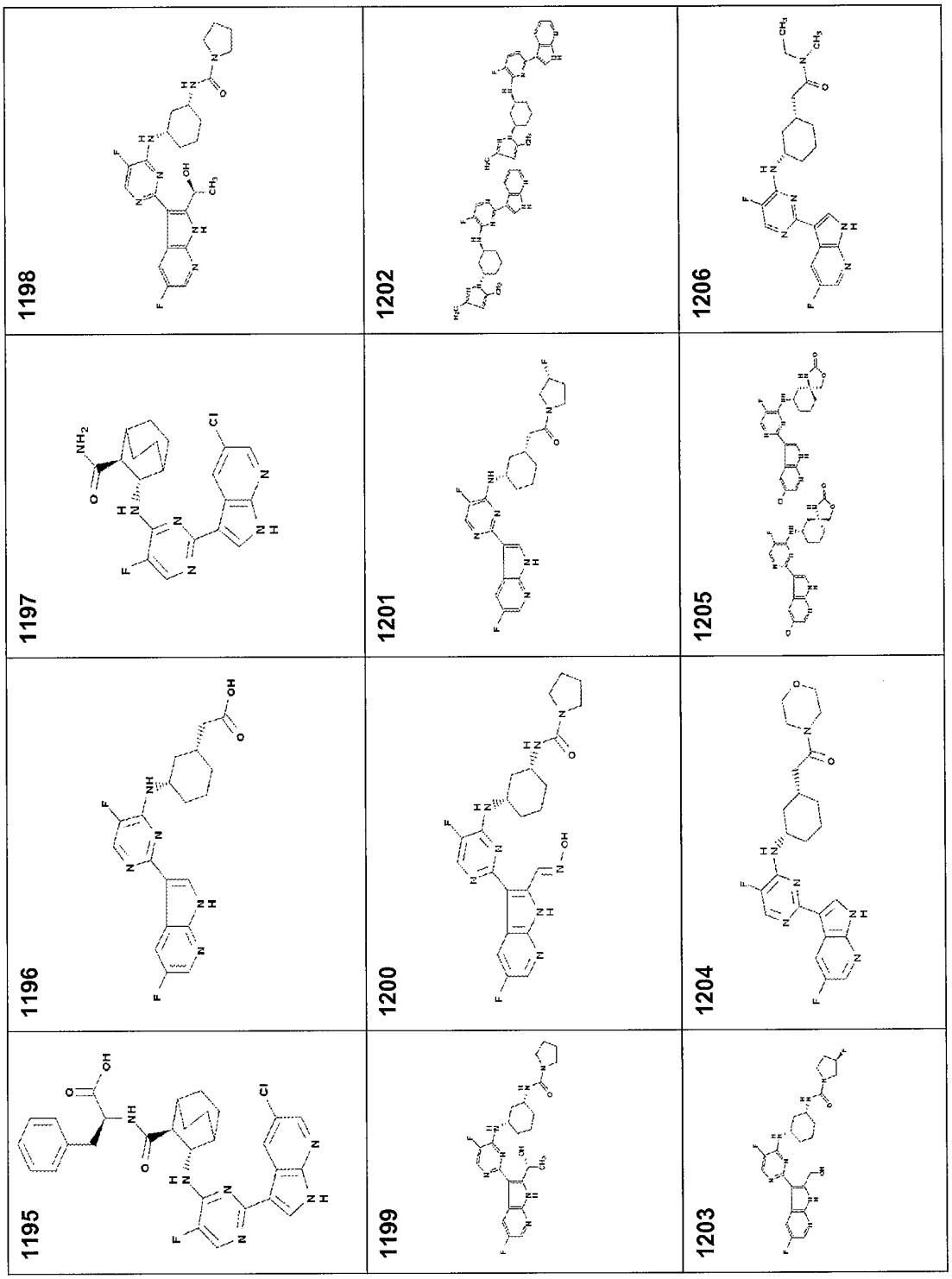


FIG. 6

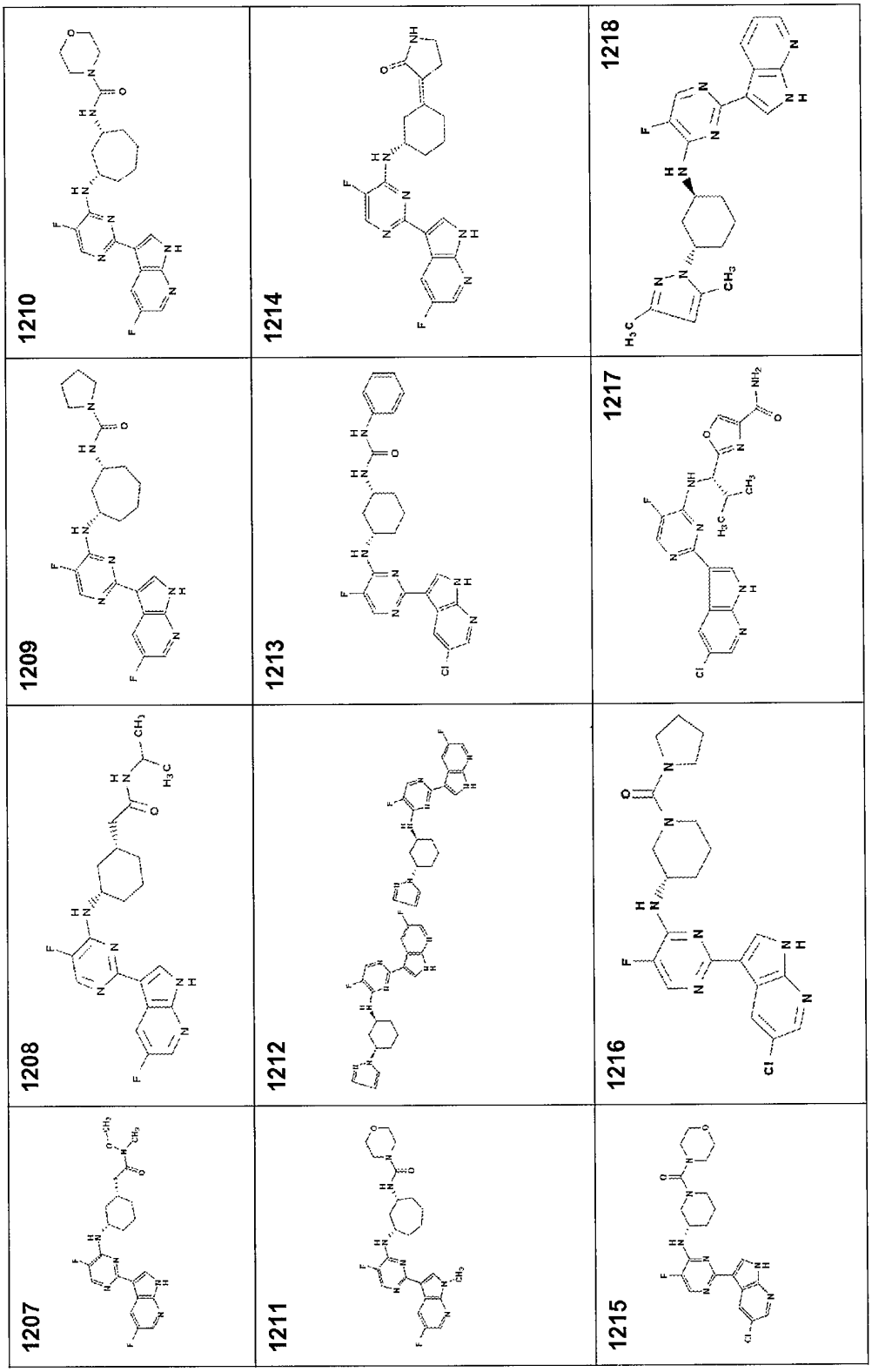


FIG. 6

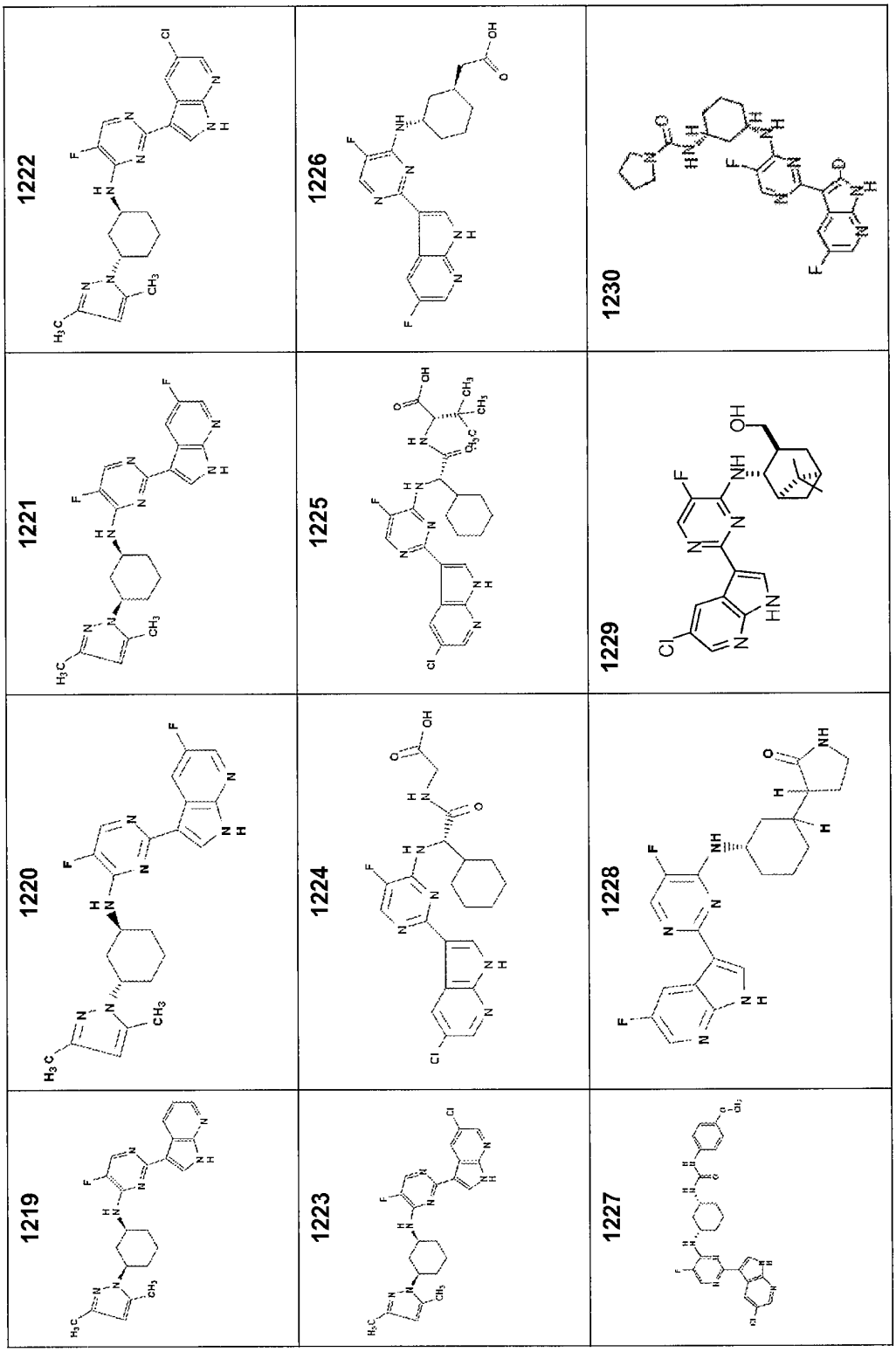


FIG. 6

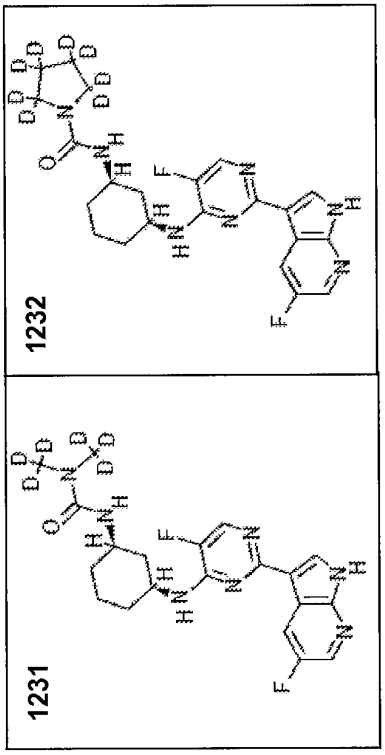


FIG. 6

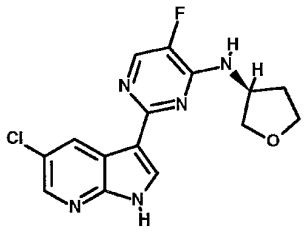
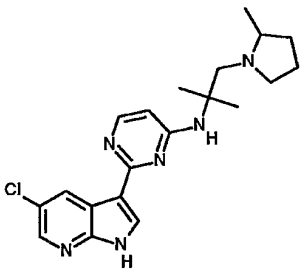
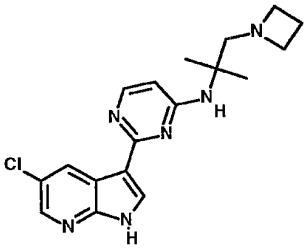
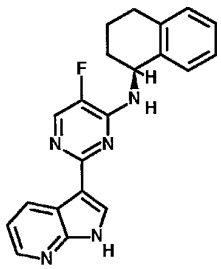
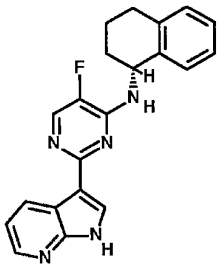
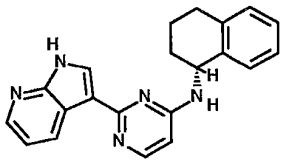
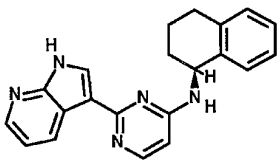
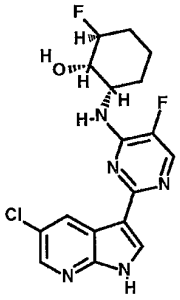
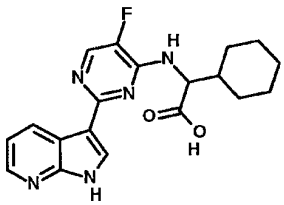
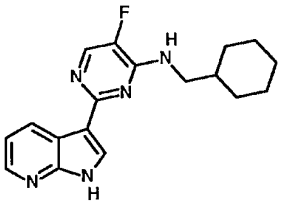
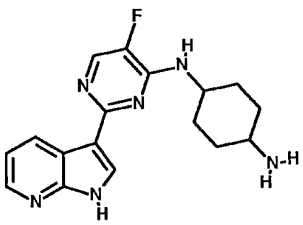
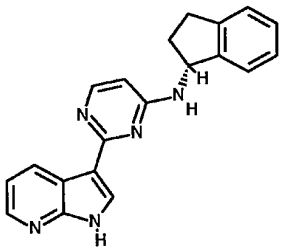
1300	1301	1302
		
1303	1304	1305
		
1306	1307	1308
		
1309	1310	1311
		

FIG. 7

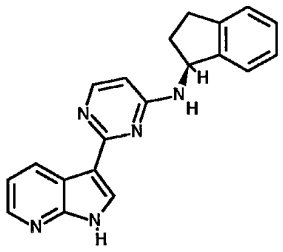
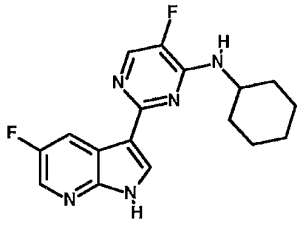
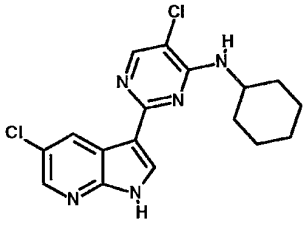
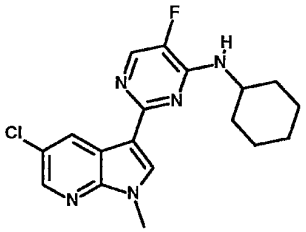
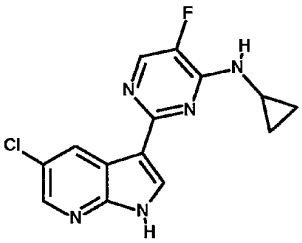
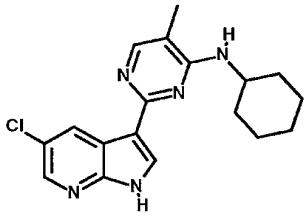
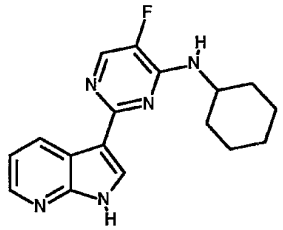
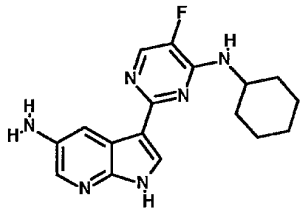
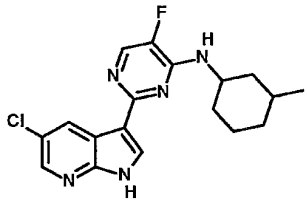
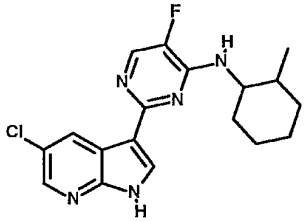
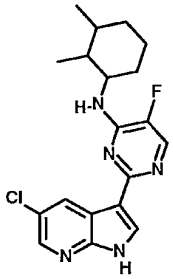
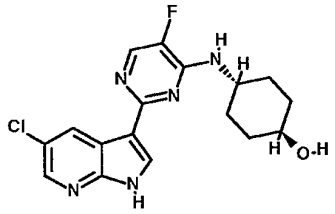
1312	1313	1314
		
1315	1316	1317
		
1318	1319	1320
		
1321	1322	1323
		

FIG. 7

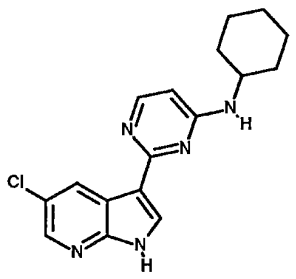
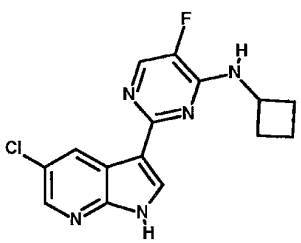
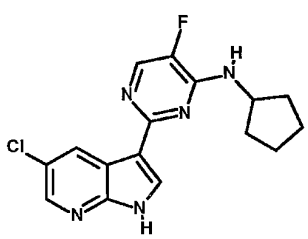
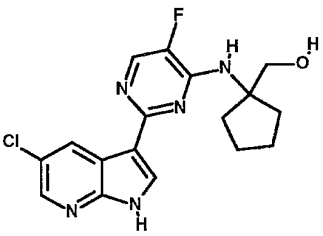
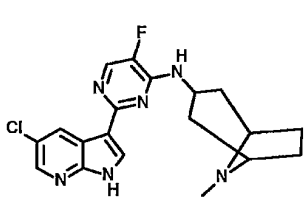
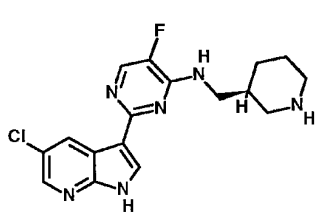
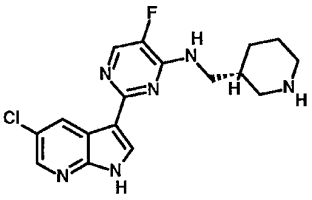
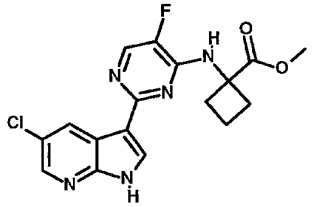
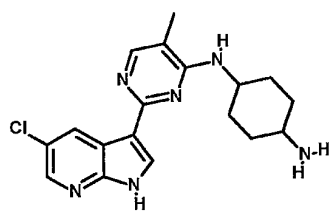
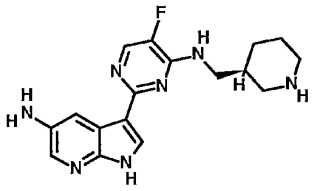
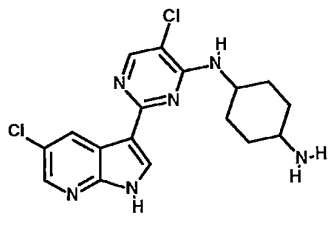
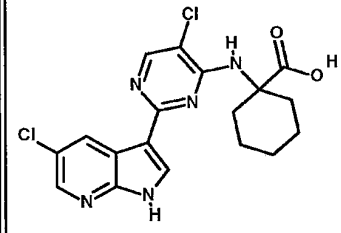
1324	1325	1326
		
1327	1328	1329
		
1330	1331	1332
		
1333	1334	1335
		

FIG. 7

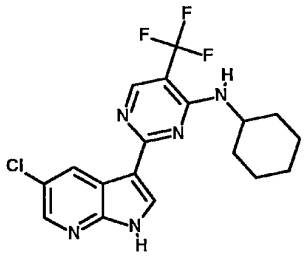
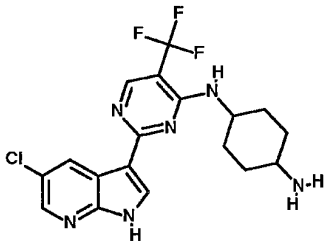
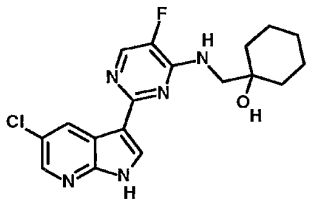
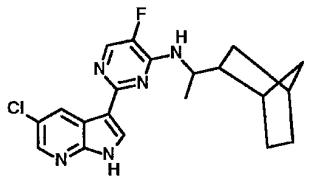
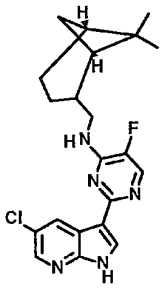
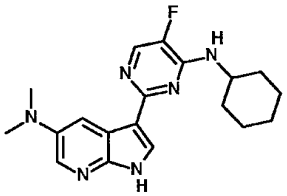
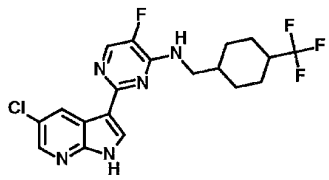
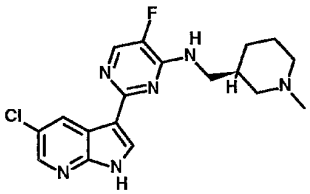
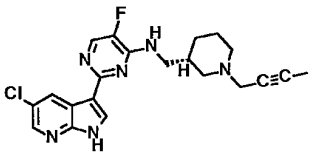
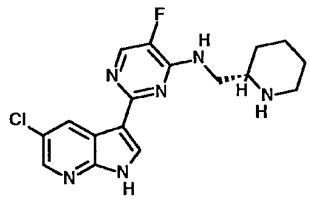
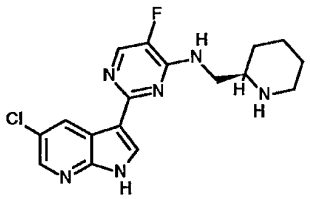
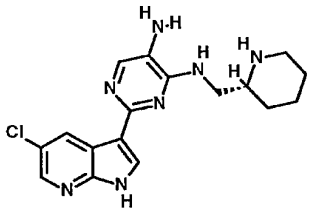
1336	1337	1338
		
1339	1340	1341
		
1342	1343	1344
		
1345	1346	1347
		

FIG. 7

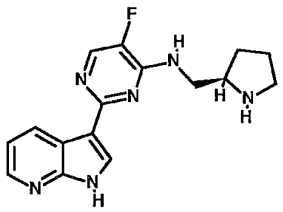
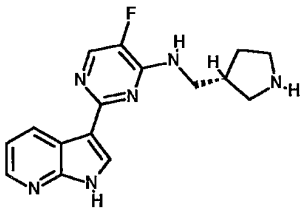
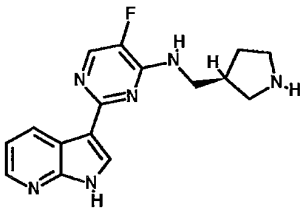
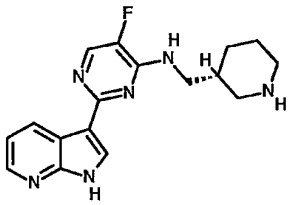
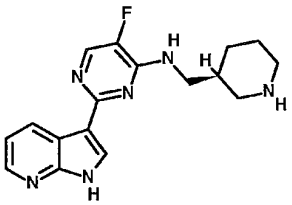
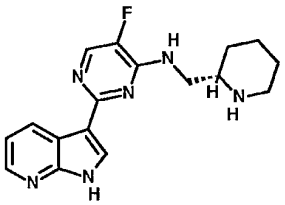
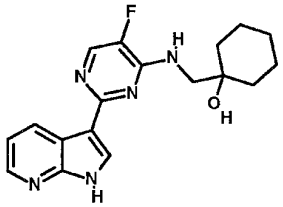
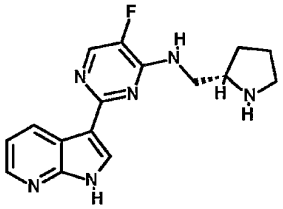
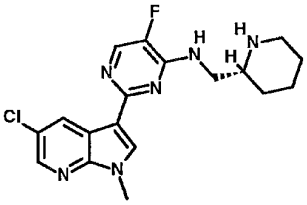
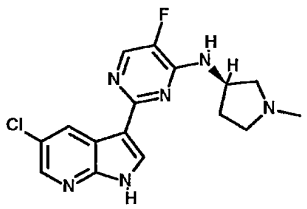
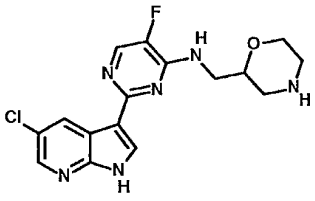
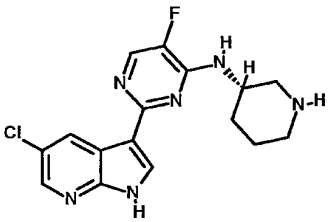
1348	1349	1350
		
1351	1352	1353
		
1354	1355	1356
		
1357	1358	1359
		

FIG. 7

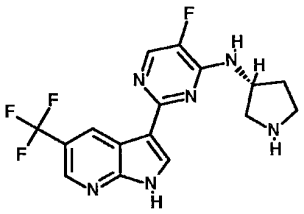
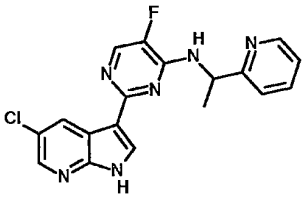
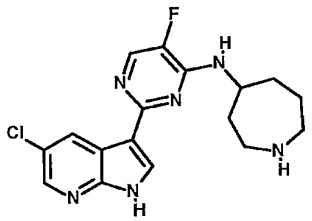
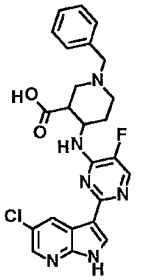
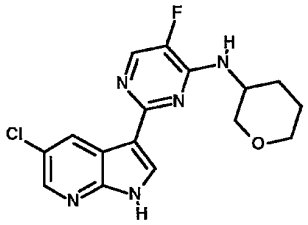
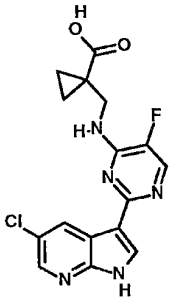
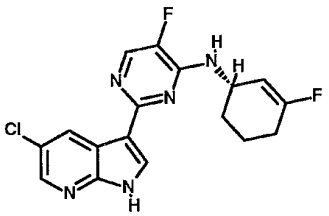
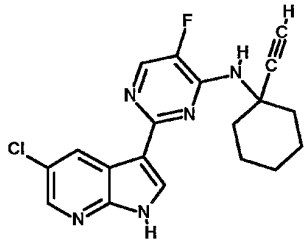
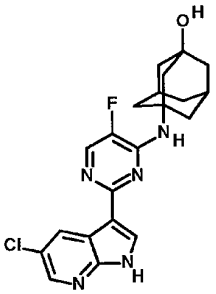
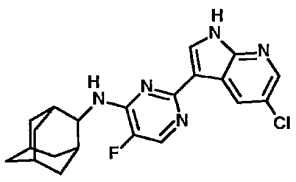
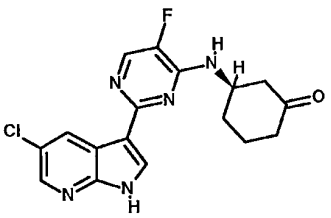
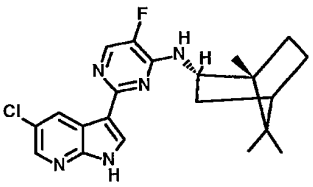
1360	1361	1362
		
1363	1364	1365
		
1366	1367	1368
		
1369	1370	1371
		

FIG. 7

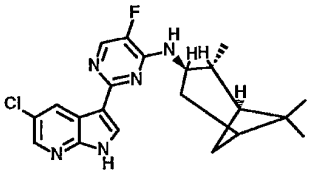
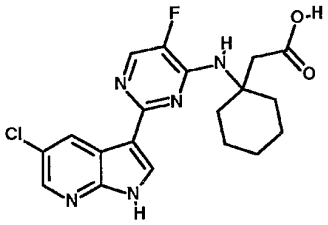
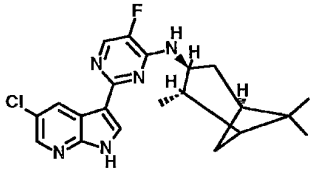
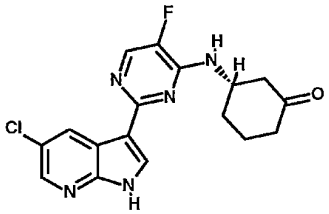
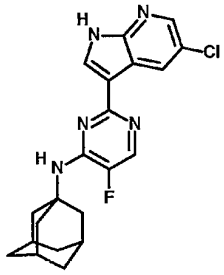
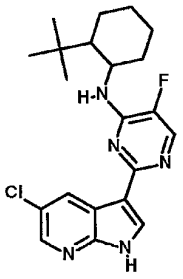
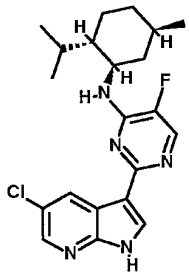
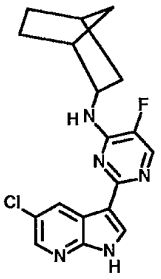
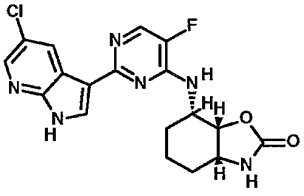
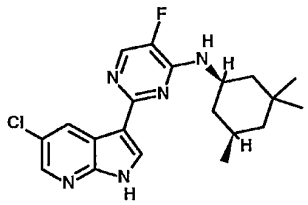
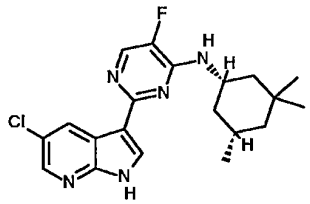
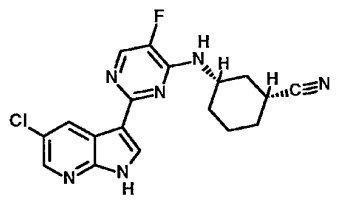
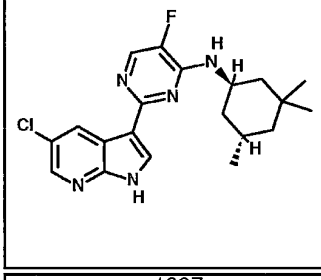
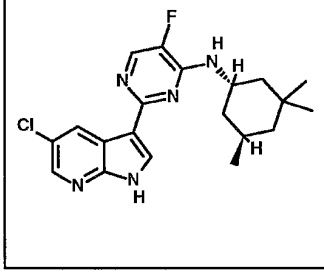
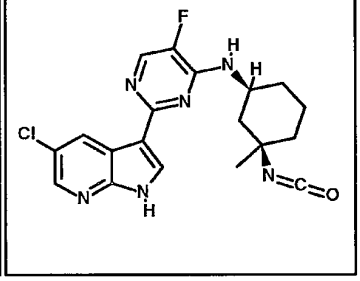
1372	1373	1374
		
1375	1376	1377
		
1378	1379	1380
		
1381	1382	1383
		

FIG. 7

1384	1385	1386
		

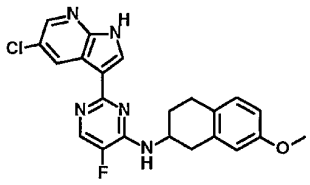
1387


FIG. 7

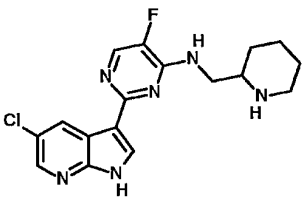
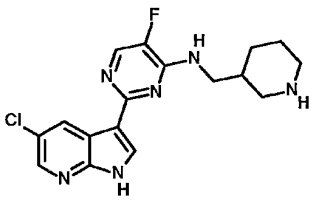
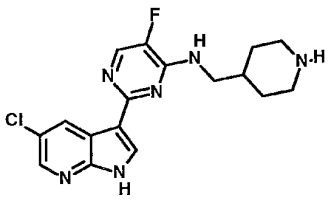
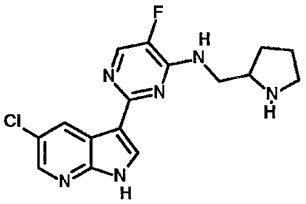
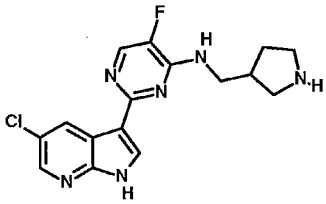
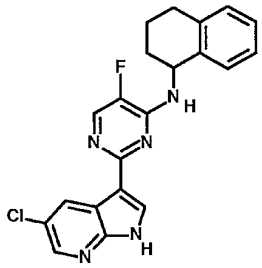
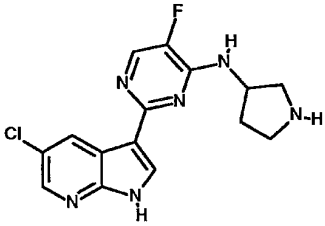
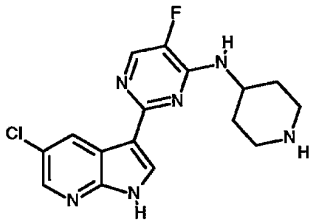
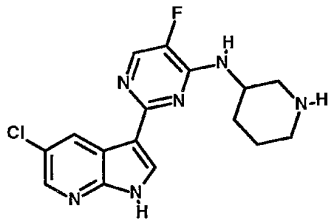
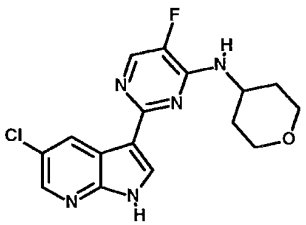
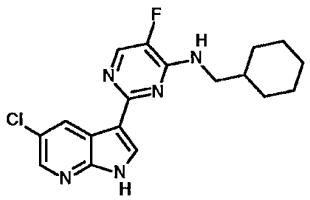
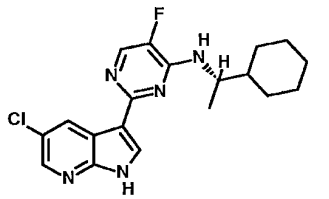
1400	1401	1402
		
1403	1404	1405
		
1406	1407	1408
		
1409	1410	1411
		

FIG. 8

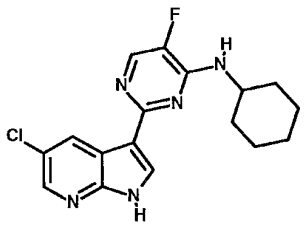
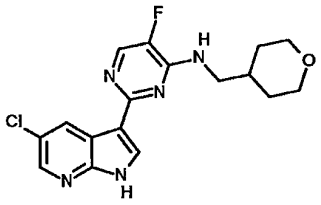
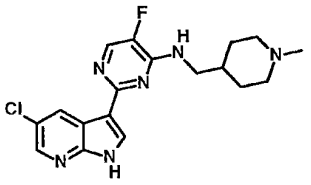
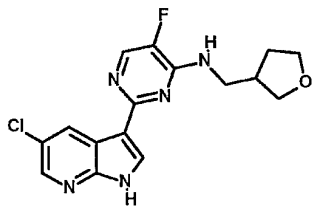
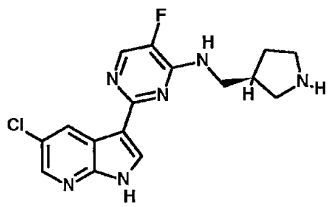
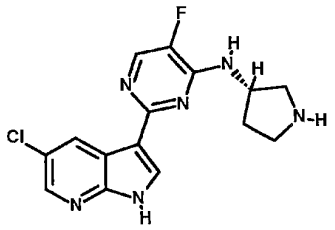
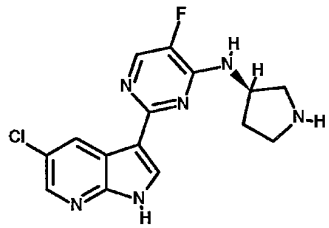
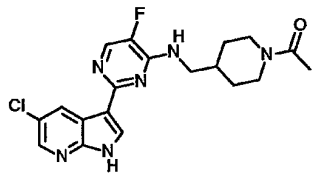
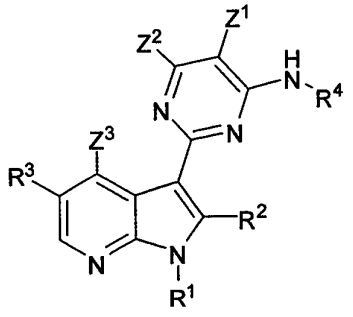
1412	1413	1414
		
1415	**1416**	**1417**
		
1418	**1419**	
		

FIG. 8

RESUMO

Patente de Invenção: **"INIBIDORES DE REPLICAÇÃO DO VÍRUS INFLUENZA, SEU USO, MÉTODO DE PREPARAÇÃO DOS MESMOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE".**

A invenção refere-se a métodos de inibição da replicação de vírus influenza em uma amostra biológica ou paciente, de redução da quantidade de vírus influenza em uma amostra biológica ou paciente e de tratamento de influenza em um paciente compreendendo administrar à dita amostra biológica ou paciente uma quantidade eficaz de um composto representado pela Fórmula Estrutural (I): ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde os valores da Fórmula Estrutura (IA) são conforme aqui descrito. Um composto é representado pela Fórmula Estrutural (IA) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde os valores de Fórmula Estrutural (IA) são conforme aqui descrito. Uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de tal composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um carreador, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável.



(IA)